

The logo for C'ATES, featuring a stylized 'C' with a green and blue gradient, followed by the word 'ATES' in white capital letters on a dark blue background.

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

## **PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO**

**PTC 02/2018**

**Eficácia, efetividade, segurança e estimativa simplificada de impacto orçamentário de idursulfase e beta-idursulfase para mucopolissacaridose II**

**Efficacy, effectiveness, safety and simplified estimate of budgetary impact of Idursulfase and idursulfase beta for mucopolysaccharidosis II**  
**Eficacia, efectividad, seguridad y estimación simplificada de impacto presupuestario de Idursulfasa y idursulfasa beta para mucopolisacaridosis II**

Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)

UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS



2018. CCATES.

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

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE –  
CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901 Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccat.es.org.br>

Elaboração:

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes  
Almeida  
CCATES/UFMG

Lívia Lovato Pires de Lemos  
CCATES/UFMG

Revisão Técnica:

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior  
Departamento Farmácia Social–  
FAFAR/UFMG Coordenador  
CCATES/UFMG

Prof.<sup>a</sup> Juliana Alvares-Teodoro  
Departamento Farmácia Social –  
FAFAR/UFMG  
Coordenador CCATES/UFMG



CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

## **DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE**

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Idursulfase e beta-idursulfase

**Demandante:** Conselho Nacional de Justiça (CNJ)

**Indicação:** Mucopolissacaridose II (MPS II)

**Contexto:** A MPS II, também conhecida como síndrome de Hunter, é uma doença de armazenamento lisossômico com padrão de herança recessivo ligado ao cromossomo X, motivo pelo qual afeta majoritariamente homens. Pessoas afetadas não produzem, produzem em pouca quantidade ou produzem uma versão menos ativa da enzima iduronato-2-sulfatase (IDS). As principais manifestações clínicas são face grosseira, hepatoesplenomegalia, baixa estatura, rigidez/contratura articular, hérnia abdominal, otite média e aumento da língua (macroglossia). Em sua manifestação mais grave observa-se grave retardamento mental. Trata-se de doença rara, acometendo de 0,31/100.000 a 0,71/100.000 homens nascidos vivos, tendo sido identificadas taxas ainda mais baixas como 1/165.000, sendo a MPS mais prevalente no Brasil.

**Caracterização da tecnologia:** A idursulfase e a beta-idursulfase são formas de iduronato-2-sulfatase humana produzidas usando engenharia genética. A idursulfase é produzida em cultura de células humanas e possui registro sanitário sob o nome de Elaprase® (Shire). A beta-idursulfase (Hunterase®, Green Cross) é produzida em cultura de células de ovário de hamster chinês e não possui registro sanitário no país. Ambos os medicamentos são de administração intravenosa. A empresa Shire está desenvolvendo uma formulação de idursulfase para administração intratecal para o tratamento de pacientes com manifestação grave da doença.

**Pergunta:** A terapia de reposição enzimática (TRE) com idursulfase ou beta-idursulfase é eficaz, efetiva e segura no tratamento de pacientes portadores de MPS II?

**Busca e análise de evidências científicas:** Foram pesquisadas as bases eletrônicas Cochrane Library, Medline (Pubmed), LILACS e EMBASE. Para idursulfase foram incluídos dois ensaios clínicos controlados por placebo, dois ensaios clínicos sem grupo comparador e três estudos de coorte. Para beta-idursulfase foram incluídos um ensaio clínico controlado por idursulfase e um ensaio clínico sem braço de comparação. Foi incluído um estudo observacional sobre TRE com idursulfase ou beta-idursulfase. Foi incluído um ensaio clínico randomizado sobre idursulfase intratecal. Foram utilizadas as ferramentas de risco de viés da Colaboração Cochrane e escala *Newcastle-Ottawa* para verificar a qualidade metodológica dos estudos incluídos. Adicionalmente, foram consultadas agências internacionais de Avaliação de Tecnologias da Saúde (ATS) para verificar suas recomendações sobre uso da TRE na MPS II.

**Evidências científicas:** Segundo a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane, os ensaios clínicos incluídos apresentaram, em geral, alto risco de viés, o que pode levar a superestimação do efeito da TRE. Os estudos de coorte incluídos apresentaram, de maneira

geral, alta qualidade metodológica segundo a ferramenta *Newcastle-Ottawa*. A TRE com idursulfase mostrou-se superior a placebo nos desfechos: nível de glicosaminoglicanos (GAGs) urinários, hepatomeglia, esplenomeglia e teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), considerados de menor relevância. Não foi observado benefício em relação às valvulopatias, um desfecho considerado de maior relevância. No estudo de registro Hunter Outcome Survey, a sobrevida mediana em pacientes tratados e não tratados foi de 33 (30,4-38,4) e 21,2 (18,2-31,5) anos, respectivamente. Na análise de regressão o tratamento com idursulfase foi relacionado à maior sobrevida (HR = 0,46; IC95%: 0,29-0,72). A beta-idursulfase foi superior a idursulfase nos desfechos de menor relevância: nível de GAGs urinários e TC6M. O único desfecho de maior relevância avaliado foi o desenvolvimento, não sendo observado efeito da beta-idursulfase em ensaio clínico sem braço de comparação. Quanto à segurança, os eventos mais importantes relatados tanto para idursulfase quanto para beta-idursulfase foram reações à infusão, tendo sido relatadas reações graves, como anafilaxia. A idursulfase intratecal mostrou-se superior a nenhum tratamento quanto à queda do nível de GAGs no líquido cefalorraquidiano, entretanto, resultados preliminares sobre desenvolvimento são inconsistentes.

**Experiências internacionais:** A agência *Pharmaceutical Management Agency (PMA)* da Nova Zelândia recomendou a idursulfase em nível ambulatorial e hospitalar em dezembro de 2016. O *Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)* da Austrália não recomendou a incorporação do medicamento ao sistema de saúde do país, pois a idursulfase obteve uma razão custo-efetividade incremental inaceitavelmente alta. No entanto, a tecnologia foi recomendada para um programa de doenças raras do país. As agências de ATS: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH - Canadá)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC - Escócia)* e *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG - País de Gales)* não recomendam o uso da idursulfase em seus respectivos países.

**Análise de impacto orçamentário (AIO):** Foram construídos dois cenários para a AIO com horizonte temporal de cinco anos (2018-2022): cenário 1, incorporação da idursulfase e, para o cenário 2, um possível pedido de incorporação da beta-idursulfase. Ambos os cenários foram comparados a não incorporação. Foi feita uma análise de sensibilidade, com variação de 50%, no peso de 36,7 Kg, peso médio dos pacientes no estudo de fase III de idursulfase. Para o cenário 1, com a idursulfase, o custo incremental em cinco anos variou entre 490 milhões e 1 bilhão e 220 milhões de reais e, para o cenário 2 com a beta-idursulfase, o custo incremental variou entre 450 milhões e 1 bilhão e 126 milhões de reais.

**Discussão:** A revisão da literatura mostrou resultados favoráveis ao uso de idursulfase em comparação ao placebo e ao uso de beta-idursulfase quando comparada a idursulfase para desfechos de menor relevância. Foi observado que o uso de idursulfase foi associado à maior sobrevida. Os eventos adversos mais observados foram os relacionados à infusão, devido a isso, o medicamento deve ser administrado por profissional habilitado e em ambiente preparado para lidar com tais eventos, especialmente nas primeiras semanas de tratamento. Ensaios clínicos sem comparação e estudos observacionais revelaram que pacientes com menos de seis anos de idade no início da TRE apresentam os mesmos benefícios observados para pacientes com seis anos de idade ou mais no início do tratamento. Entretanto, não foi observado benefício quanto ao desenvolvimento dos

pacientes, um desfecho considerado de maior relevância, especialmente para essa faixa etária. O perfil de segurança foi semelhante ao de pacientes mais velhos. A idursulfase intratecal foi avaliada em pacientes com fenótipo grave, tendo sido observada queda nos níveis de GAGs no líquido cefalorraquidiano, sem reflexo em ganhos no desenvolvimento. Os benefícios da TRE intravenosa e a inexistência de alternativas terapêuticas levou à incorporação da idursulfase no SUS. Apesar de tratar-se de doença de baixa prevalência, o impacto orçamentário dessa incorporação é elevado devido ao alto custo individual do tratamento, chegando a mais de um milhão de reais por ano. O impacto com o fornecimento da beta-idursulfase seria menor e, no cenário hipotético de concessão do registro deste medicamento, a negociação de preços poderá diminuir o impacto ao tesouro federal. Ressalta-se que, independentemente da enzima utilizada, é imperativo obedecer aos critérios para indicação de TRE e de interrupção do tratamento definidos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, CONITEC, a fim de oferecer o tratamento aos pacientes que, segundo as evidências científicas existentes, poderão apresentar benefício, e racionalizar os custos envolvidos.

## ABSTRACT

**Technology:** Idursulfase and idursulfase beta

**Applicant:** National Council of Justice (Conselho Nacional de Justiça, CNJ)

**Indication:** Mucopolysaccharidosis II (MPS II)

**Background:** MPS II, also known as Hunter syndrome, is a lysosomal storage disease with a chromosome X-linked recessive pattern of inheritance, which is why it affects mostly men. Affected people do not produce, produce in a small amount or produce a less active version of the enzyme iduronate-2-sulfatase (IDS). The main clinical manifestations are distinctive coarseness in their facial features, hepatosplenomegaly, short stature, joint stiffness / contracture, abdominal hernia, otitis media, and tongue enlargement (macroglossia). At its most severe manifestation there is severe mental retardation. It is a rare disease, affecting from 0.31 / 100,000 to 0.71 / 100,000 male live births, with even lower rates being identified as 1 / 165,000, being the most prevalent MPS in Brazil.

**Technology characterization:** Idursulfase and idursulfase beta are forms of human iduronate-2-sulfatase produced with genetic engineering. Idursulfase is produced in human cell culture and is licensed under the name of Elaprase® (Shire). Idursulfase beta (Hunterase®, Green Cross) is produced in Chinese hamster ovary cell culture and is not licensed in Brazil. Both medicines are for intravenous use. Shire is developing an idursulfase formulation for intrathecal administration for the treatment of patients with severe disease manifestation.

**Question:** Is enzyme replacement therapy (ERT) with idursulfase or idursulfase beta effective and safe in the treatment of patients with MPS II?

**Search and analysis of scientific evidence:** We searched the electronic databases Cochrane Library, Medline (Pubmed), LILACS and EMBASE. For idursulfase, two placebo-controlled clinical trials, two clinical trials without comparator group, and three cohort studies were included. For idursulfase beta an idursulfase-controlled clinical trial and a clinical trial without comparison arm were included. An observational study on ERT with either idursulfase or beta-idursulfase was included. A randomized clinical trial of intrathecal idursulfase was included. The risk of bias tool from Cochrane Collaboration and the Newcastle-Ottawa scale were used to verify the methodological quality of the included studies. In addition, international agencies of Health Technology Assessment (HTA) were consulted to verify their recommendations on the use of ERT in MPS II.

**Scientific evidence:** According to the Cochrane Collaboration bias risk tool, the included clinical trials were generally presented high risk of bias, which may lead to overestimation of the ERT effect. The included cohort studies presented, in general, a high methodological quality according to the Newcastle-Ottawa tool. The ERT with idursulfase was found to be superior to placebo in the following outcomes all considered of low relevance: urinary glycosaminoglycans (GAGs), hepatomegaly, splenomegaly and 6-minute walk test (6MWT). No benefit was observed in relation to valvulopathies, a high relevance outcome. In the registry study Hunter Outcome Survey, the median survival in treated and untreated patients was 33 (30.4-38.4) and 21.2 (18.2-31.5) years, respectively. In the regression analysis the treatment with idursulfase was related to the greater survival (HR = 0.46, 95% CI: 0.29-0.72). Idursulfase beta was better than idursulfase in the low relevance outcomes of urinary GAG level and 6MWT. The only high relevance outcome evaluated was development, with no effect of idursulfase beta in a clinical trial without comparison arm. With respect of safety, the most important events reported for both idursulfase and idursulfase beta were infusion reactions, and serious reactions, such as anaphylaxis, were reported. Intrathecal idursulfase was shown to be superior to no treatment for decrease in GAG level in the cerebrospinal fluid, however, preliminary developmental results are inconsistent.

**International experiences:** The New Zealand Pharmaceutical Management Agency (PMA) has recommended idursulfase for outpatient and hospital care in December 2016. Australia's Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) did not recommend the incorporation of the drug into the country's health system because idursulfase achieved an unacceptably high incremental cost-effectiveness ratio. However, the technology has been

recommended for a rare disease program in the country. The following HTA agencies: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC) and All Wales Medicines do not recommend the use of idursulfase in their respective countries.

**Budget impact analysis (BIA):** Two scenarios were constructed for BIA with a five-year time horizon (2018-2022): scenario 1, incorporation of idursulfase and, for scenario 2, a possible request for the incorporation of idursulfase beta. Both scenarios were compared to non-incorporation. A sensitivity analysis was performed, with a 50% variation in the weight of 36.7 kg, the mean weight of the patients in the phase III study of idursulfase. For scenario 1, with idursulfase, the five-year incremental cost ranged from 490 million to 1 billion and 220 million reais, and for scenario 2 with idursulfase beta, the incremental cost varied between 450 million and 1 billion and 126 million reais.

**Discussion:** The literature review showed favorable results for idursulfase use compared to placebo and for use of idursulfase beta when compared to idursulfase for low relevance outcomes. It was observed that the use of idursulfase was associated with greater survival. The most frequently observed adverse events were infusion related events, because of this, the drug should be administered by a qualified professional and in an environment prepared to handle such events, especially in the first weeks of treatment. Clinical trials without comparison group and observational studies have shown that patients with less than six years of age at the start of ERT show the same benefits observed for patients with 6 years of age or older at the start of treatment. However, no benefit was observed regarding patient development, a high relevance outcome especially for this age group. The safety profile was similar to that of older patients. Intrathecal idursulfase was evaluated in patients with severe phenotype, with a decrease in GAG levels in the cerebrospinal fluid, without gains in development. The benefits of intravenous ERT and the lack of therapeutic alternatives led to the incorporation of idursulfase into SUS. Although it is a low prevalence disease, the budgetary impact of this incorporation is high due to the high individual cost of treatment, reaching more than one million reais per year. The impact on the supply of idursulfase beta would be lower and, in the hypothetical scenario of granting license for this drug, the negotiation of prices could reduce the impact to the federal treasury. It should be emphasized that, regardless of the enzyme used, it is imperative to obey the criteria for indication of ERT and discontinuation of treatment defined by the National Commission for the Incorporation of Technologies in SUS, CONITEC, in order to offer treatment to patients who, according to the existing scientific evidence, may benefit, and rationalize the costs involved.



## RESÚMEN

**Tecnología:** Idursulfasa y idursulfasa beta

**Demandante:** Consejo Nacional de Justicia (Conselho Nacional de Justiça, CNJ)

**Indicación:** Mucopolisacaridosis II (MPS II)

**Contexto:** La MPS II, también conocida como síndrome de Hunter, es una enfermedad de almacenamiento lisosómico con patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X, por lo que afecta mayoritariamente a hombres. Las personas afectadas no producen, producen en poca cantidad o producen una versión menos activa de la enzima iduronato-2-sulfatasa (IDS). Las principales manifestaciones clínicas son cara grosera; hepatoesplenomegalia, baja estatura, rigidez / contractura articular, hernia abdominal, otitis media y aumento de la lengua (macroglossia). En su manifestación más grave se observa un grave retraso mental. Se trata de una enfermedad rara, que afecta a 0,31/100.000 a 0,71/100.000 hombres nacidos vivos, y se identificaron tasas aún más bajas como 1/165.000, siendo la MPS más prevalente en Brasil.

**Caracterización de la tecnología:** La idursulfasa y la idursulfasa beta son formas de iduronato-2-sulfatasa humana producidas usando ingeniería genética. La idursulfasa se produce en cultivo de células humanas y tiene registro sanitario bajo el nombre de Elaprase® (Shire). La idursulfasa beta (Hunterase®, Green Cross) se produce en cultivo de células de ovario de hámster chino y no tiene registro sanitario en Brasil. Ambos medicamentos son de administración intravenosa. La empresa Shire está desarrollando una formulación de idursulfasa para administración intratecal para el tratamiento de pacientes con manifestación grave de la enfermedad.

**Pregunta:** ¿La terapia de reposición enzimática (TRE) con idursulfasa o idursulfasa beta es eficaz, efectiva y segura en el tratamiento de pacientes portadores de MPS II?

**Búsqueda y análisis de la evidencia científica:** Se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas Cochrane Library, Medline (PubMed), EMBASE y LILACS. Para idursulfasa se incluyeron dos ensayos clínicos controlados con placebo, dos ensayos clínicos sin grupo comparador y tres estudios de cohorte. Para idursulfasa beta se incluyeron un ensayo clínico controlado por idursulfasa y un ensayo clínico sin brazo de comparación. Se incluyó un estudio observacional sobre TRE con idursulfasa o idursulfasa beta. Se incluyó un ensayo clínico aleatorizado sobre idursulfasa intratecal. Se utilizaron las herramientas de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane y escala *Newcastle-Ottawa* para verificar la calidad metodológica de los estudios incluidos. Adicionalmente, se consultó a agencias internacionales de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) para verificar sus recomendaciones sobre el uso de la TRE en la MPS II.

**Evidencias científicas:** Según la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, los ensayos clínicos incluidos presentaron, en general, alto riesgo de sesgo, lo que puede llevar a la sobreestimación del efecto de la TRE. Los estudios de cohorte incluidos presentaron, de manera general, alta calidad metodológica según la herramienta *Newcastle-Ottawa*. La TRE con idursulfasa se mostró superior a placebo en los resultados: nivel de glicosaminoglicanos (GAG) urinarios, hepatomeglia, esplenomegalia y prueba de caminata de 6 minutos (PC6M), considerados de menor relevancia. No se observó beneficio en relación a las valvulopatías, una medida de resultado considerada de mayor relevancia. En el estudio de registro Hunter Outcome Survey, la supervivencia mediana en pacientes tratados y no tratados fue de 33 (30,4-38,4) y 21,2 (18,2-31,5) años, respectivamente. En el análisis de regresión el tratamiento con idursulfasa se relacionó con la mayor supervivencia (HR = 0,46, IC95%: 0,29-0,72). La idursulfasa beta fue superior a la idursulfasa en los resultados de menor relevancia: nivel de GAG urinarios y PC6M. El único resultado de mayor relevancia evaluada fue el desarrollo, no siendo observado efecto de la idursulfasa beta en ensayo clínico sin brazo de comparación. En cuanto a la seguridad, los eventos más importantes relatados tanto para idursulfasa como para idursulfasa beta fueron reacciones a la infusión, y se reportaron reacciones graves, como anafilaxis. La idursulfasa intratecal se mostró superior a ningún tratamiento en cuanto a la caída del nivel de GAG en el líquido cefalorraquídeo, sin embargo, resultados preliminares sobre el desarrollo son inconsistentes.

**Experiencias internacionales:** La agencia *Pharmaceutical Management Agency* (PMA) de Nueva Zelanda recomendó la idursulfasa a nivel ambulatorial y hospitalario en diciembre de 2016. El *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) de Australia no recomendó la incorporación del medicamento al sistema de salud del país, pues la idursulfasa obtuvo una relación costo-efectividad incremental inaceptablemente alta. Sin embargo, la tecnología fue recomendada para un programa de enfermedades raras del país. Las agencias de ETS: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH - Canadá), *Scottish Medicines Consortium* (SMC - Escocia) y *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG - País de Gales) no recomiendan el uso de la idursulfasa en sus respectivos países.

**Análisis de impacto presupuestario (AIP):** Se construyeron dos escenarios para la AIP con horizonte temporal de cinco años (2018-2022): escenario 1, incorporación de la idursulfasa y, para el escenario 2, una posible solicitud de incorporación de la idursulfasa beta. Ambos escenarios se compararon con la no incorporación. Se realizó un análisis de sensibilidad, con una variación del 50%, en el peso de 36,7 Kg, peso medio de los pacientes en el estudio de fase III de idursulfasa. Para el escenario 1, con la idursulfasa, el costo incremental en cinco años varía entre 490 y 1 mil millones y 220 millones de reales y, para el escenario 2 con la idursulfasa beta, el costo incremental varía entre 450 millones y 1.000 millones y 126 millones de reales.

**Discusión:** La revisión de la literatura mostró resultados favorables al uso de idursulfasa en comparación con el placebo y al uso de idursulfasa beta cuando se comparó la idursulfasa para resultados de menor relevancia. Se observó que el uso de idursulfasa se asoció a la mayor supervivencia. Los eventos adversos más observados fueron los relacionados con la infusión, debido a ello, el medicamento debe ser administrado por profesional habilitado y en un ambiente preparado para lidiar con estos eventos, especialmente en las primeras semanas de tratamiento. Los ensayos clínicos sin comparación y los estudios observacionales revelaron que los pacientes con menos de seis años de edad al inicio de la TRE presentan los mismos beneficios para los pacientes de seis años de edad o más al inicio del tratamiento. Sin embargo, no se observó beneficio en cuanto al desarrollo de los pacientes, una medida de resultado considerada de mayor relevancia, especialmente para ese grupo de edad. El perfil de seguridad fue similar al de los pacientes mayores. La idursulfasa intratecal fue evaluada en pacientes con fenotipo grave y se observó una caída en los niveles de GAG en el líquido cefalorraquídeo, sin reflejos en el desarrollo en el desarrollo. Los beneficios de la TRE intravenosa y la inexistencia de alternativas terapéuticas llevó a la incorporación de la idursulfasa en el SUS. A pesar de tratarse de enfermedad de baja prevalencia, el impacto presupuestario de esta incorporación es elevado debido al alto costo individual del tratamiento, llegando a más de un millón de reales al año. El impacto con el suministro de la idursulfasa beta sería menor y, en el escenario hipotético de concesión del registro de este medicamento, la negociación de precios podría disminuir el impacto al tesoro federal. Se resalta que, independientemente de la enzima utilizada, es imperativo obedecer a los criterios para indicación de TRE y de interrupción del tratamiento definidos por la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el SUS, CONITEC, a fin de ofrecer el tratamiento a los pacientes que, según las evidencias científicas existentes, puedan presentar beneficio, y racionalizar los resultados costes implicados.

**SUMÁRIO**

1. CONTEXTO .....	12
2. A DOENÇA.....	13
2.1. Definição, aspectos clínicos e fisiopatologia .....	13
2.2. Aspectos epidemiológicos.....	15
2.3. Tratamento.....	16
2.3.1. Tratamento sintomático.....	16
2.3.2. Terapia de reposição enzimática.....	17
2.3.3. Transplante de medula óssea.....	18
2.3.4. Terapia gênica.....	19
3. A TECNOLOGIA: IDURSULFASE-2-SULFATASE RECOMBINANTE.....	21
3.1. Biotecnologia, aspectos farmacodinâmicos, farmacocinéticos e farmacotécnicos.....	21
3.2. Patente .....	22
3.3. Informações sobre o medicamento Elaprase® (idursulfase) .....	23
3.4. Informações sobre o medicamento Hunterase® (beta-idursulfase) .....	25
4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA .....	26
5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E SELEÇÃO DE ESTUDOS.....	29
6. RESULTADOS.....	30
6.1. Descrição dos ensaios clínicos incluídos .....	30
6.1.1. Qualidade Metodológica dos ensaios clínicos incluídos .....	36
6.2. Descrição dos estudos de coorte incluídos.....	36
6.2.1. Qualidade metodológica dos estudos de coorte incluídos .....	39
6.3. Resultados dos estudos.....	42
6.3.1. Sobrevida .....	42
6.3.2. Valvulopatias .....	42
6.3.3. Desenvolvimento e função cognitiva .....	43
6.3.4. Segurança .....	44
6.4. Resumo dos resultados .....	49
7. EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS .....	55
8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	57
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	61
REFERÊNCIAS.....	65

## **1. CONTEXTO**

Em 2017, o Conselho Nacional de Justiça (CNJ) solicitou ao Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) a elaboração de parecer técnico-científico idursulfase para o tratamento de mucopolissacaridose II em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento deste medicamento em todo o Brasil.

O CCATES é um núcleo de cooperação técnico-científica da Universidade Federal de Minas Gerais que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão de juízes, defensores públicos e promotores, bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

## **2. A DOENÇA**

### **2.1. Definição, aspectos clínicos e fisiopatologia**

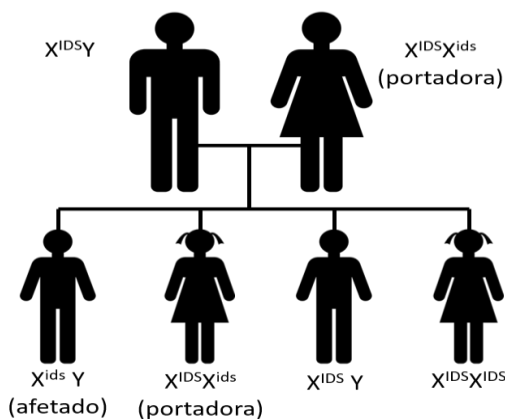
As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças de armazenamento lisossômico, caracterizadas pela deficiência de enzimas responsáveis pela degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs), que são polímeros importantes para a manutenção das atividades de vários tecidos corporais, sendo envolvidos na regulação de várias funções celulares (SCHWARTZ, N. B.; DOMOWICZ, 2014). Na MPS II a enzima que está ausente ou tem baixa atividade é a iduronato-2-sulfatase que está envolvida nas primeiras etapas da degradação dos GAGs dermatan sulfato e heparan sulfato. Essa deficiência faz com que haja interrupção da cadeia de degradação e essas substâncias fiquem acumuladas dentro das células e no meio extracelular, levando à disfunção vários tecidos e órgãos, incluindo o sistema nervoso central (GIUGLIANI; VILLARREAL; *et al.*, 2014). A MPS II foi descrita por Charles Hunter em 1917, por isso a doença também é conhecida como Síndrome de Hunter (HUNTER, 1917).

As manifestações clínicas mais frequentes da MPS II são face grosseira, característica da doença (Figura 1); hepatoesplenomegalia; rigidez/contratura articular; hérnia abdominal; otite média; e aumento da língua (macroglossia) (GIUGLIANI; VILLARREAL; *et al.*, 2014). Lesões papulares no dorso, braços e nádegas são típicas da MPS II, ocorrendo muito raramente em outras MPS (TRAN; LAM, 2016). Aproximadamente dois terços dos indivíduos com MPS II apresentam retardo psicomotor, distúrbios comportamentais e regressão neurológica (fenótipo grave) (SCHWARTZ, I. V. D. *et al.*, 2007).



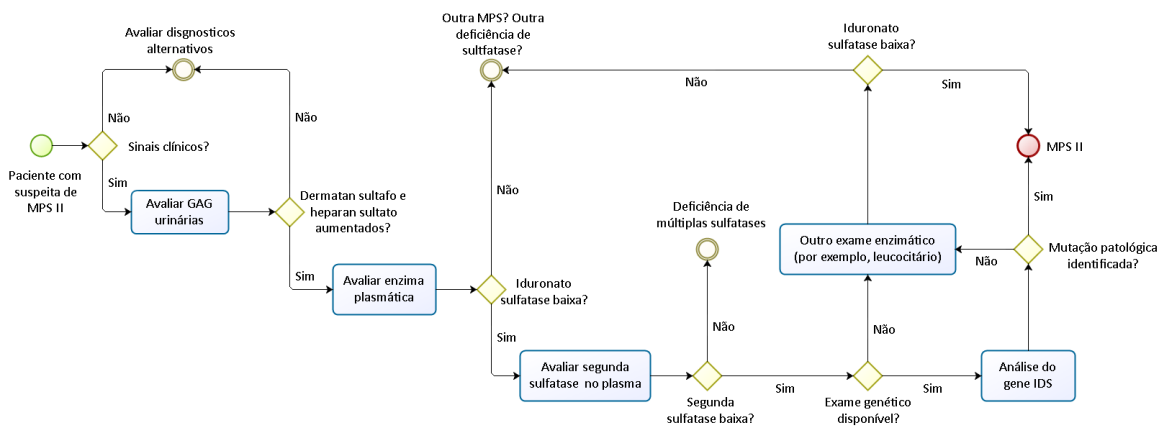
**Figura 1.** Face típica de pessoas com MPS II. Adaptado de:  
<http://www.pedchrome.com/2015/01/a-case-of-child-with.html>

O gene IDS que codifica a enzima iduronato-2-sulfatase fica no cromossomo X, por isso meninos que recebem o X afetado de suas mães vão apresentar a doença, enquanto que meninas precisam receber ambos os cromossomos X afetados para apresentarem a doença, o que é estatisticamente improvável (Figura 2) (GIUGLIANI; VILLARREAL; *et al.*, 2014). Entretanto, meninas podem apresentar MPS II por meio de inativação do cromossomo X não afetado (JURECKA *et al.*, 2012). Já foram identificadas mais de 350 mutações no gene IDS (*Human Gene Mutation Database - HGMD*, 2017), as quais podem levar desde a completa ausência da enzima iduronato sulfatase e manifestação grave da doença, até a produção de uma enzima defeituosa, menos eficiente. Na forma grave (fenótipo grave), que se manifesta entre seis meses e dois anos de idade, há grande acometimento neurológico e a morte ocorre geralmente na primeira ou segunda década de vida. Na forma atenuada os sinais aparecem mais tardiamente, há pouco comprometimento neurológico e os indivíduos podem chegar à vida adulta (SCHWARTZ, I. V. D. *et al.*, 2007).



**Figura 2.** Heredograma da herança recessiva ligada ao X, caso da MPS II. Em um casal no qual a mulher é portadora do gene recessivo, há 50% de chance de um dos filhos serem afetados e 50% de chance de uma das filhas ser portadora. Fonte: Elaboração própria

Médicos especializados na atenção à pacientes com MPS no Brasil, Colômbia, México, Venezuela, Argentina, Chile e Uruguai propuseram um guia de prática clínica para diagnóstico e tratamento de MPS II na América Latina (GIUGLIANI; VILLARREAL; *et al.*, 2014). O diagnóstico da doença, composto por diagnóstico clínico, bioquímico e molecular, baseou-se no algoritmo proposto em guia Europeu (SCARPA *et al.*, 2011). O primeiro especialista que mais provavelmente vai identificar paciente com MPS II é o pediatra. Esse profissional deve estar atento aos primeiros sinais da doença, por exemplo, gibbus lombar, infecções recorrentes da orelha, hérnia, miocardite ou hepatoesplenomegalia progressiva, os quais podem ocorrer antes dos 6 meses de idade. Devido à característica hereditária da doença, anamnese sobre a história familiar é fundamental. A suspeita clínica deve se seguir de exames bioquímicos de GAGs na urina e enzima plasmática e, quando disponível, análise genética (Figura 3) (GIUGLIANI; VILLARREAL; *et al.*, 2014).



**Figura 3.** Algoritmo de diagnóstico de MPS II criado por (SCARPA *et al.*, 2011) e recomendado por especialistas da América Latina (GIUGLIANI; VILLARREAL; *et al.*, 2014). Tradução livre.

## 2.2. Aspectos epidemiológicos

A incidência da MPS II foi estimada, com base em estudos internacionais, entre 0,31/100.000 a 0,71/100.000 homens nascidos vivos (NELSON 1997; LIN et al. 2009; BAEHNER et al. 2005), embora já tenham sido identificadas taxas ainda mais baixas, de 1/165.000 (NELSON et al. 2003). Embora não sejam conhecidos dados exatos sobre a incidência das MPS no Brasil, a MPS II parece ser um dos tipos mais frequentemente

diagnosticados no país. Um estudo avaliou o que ocorreu entre o nascimento e o diagnóstico de MPS com pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e de seis outras instituições no Sudeste do país, e encontrou a seguinte proporção de diagnósticos: MPS I, 16% (18/113); MPS II, 38% (43/113); MPS IIIA, 2% (2/113); MPS IIIB, 3% (3/113); MPS IIIC, 1% (1/113); MPS IVA, 13% (15/113); MPS IVB, 1% (1/113); MPS VI, 26% (29/113); MPS VII 1% (1/113) (VIEIRA *et al.*, 2008).

## 2.3. Tratamento

### 2.3.1. Tratamento sintomático

Pacientes diagnosticados com MPS II devem ser acompanhados periodicamente por equipe multidisciplinar. Diferentes avaliações devem ser feitas com periodicidade variada. Usualmente alguns procedimentos são recomendados a cada seis meses, outros anualmente, ou com maior intervalo. Cada acometimento apresentado deve ser tratado para evitar piora clínica geral. Para prevenir a recorrência de convulsões tônico-clônicas, anticonvulsivantes podem ser utilizados. Compressão cervical, que pode evoluir para mielopatia cervical e paquimeningite hipertrófica craniana pode ser controlada com cirurgia de descompressão. A síndrome do túnel do carpo pode ser tratada cirurgicamente ou com imobilização noturna, usualmente associada a administração de anti-inflamatórios (local e/ou sistêmica) (GIUGLIANI; VILLARREAL; *et al.*, 2014).

Os indivíduos com MPS II comumente apresentam acometimento das válvulas cardíacas, que pode ser tratado com cirurgia de substituição. Medicamentos podem ser utilizados para tratar a insuficiência cardíaca. Com relação ao acometimento oftalmológico, deve-se atentar para retinopatia ocasionada pelo acúmulo de GAGs nessa estrutura. Os pacientes também podem apresentar glaucoma, necessitando de tratamento medicamentoso. Lentes corretoras devem ser prescritas conforme a necessidade. Os acometimentos auditivos são frequentes. A perda auditiva pode ser amenizada com o uso de aparelhos auditivos. Deve-se ter atenção à otite média crônica, que contribui para a perda auditiva (GIUGLIANI; VILLARREAL; *et al.*, 2014).



Devido à alta prevalência de acometimento odontológico em indivíduos com MPS II, deve ser feito acompanhamento frequente. As intervenções odontológicas geralmente requerem anestesia geral. Episódios de hipóxia devem ser evitados com o uso de dispositivo de pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis (GIUGLIANI; VILLARREAL; *et al.*, 2014), que está disponível pelo SUS (Procedimento 03.01.05.006-6 - Instalação/Manutenção de Ventilação Mecânica Não Invasiva Domiciliar pelo “SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS”, [S.d.], 2017) ou suplementação de oxigênio. Tonsilectomia e adenoidectomia podem ser necessárias (GIUGLIANI; VILLARREAL; *et al.*, 2014).

Hérnias abdominais devem ser tratadas cirurgicamente. Quadros de diarreia podem ser tratados com modificações na dieta e/ou por medicamentos antimotilidade intestinal. A constipação pode ser tratada com melhora da hidratação, e por meio de óleo mineral de alta dose, soluções de eletrólito de polietilenoglicol ou uma combinação de ambos, dentre outros. A artropatia nos indivíduos com MPS II é difícil de tratar. A fisioterapia com exercícios de amplitude de movimentos é indicada (GIUGLIANI; VILLARREAL; *et al.*, 2014).

### **2.3.2. Terapia de reposição enzimática**

A especulação sobre a reposição de enzimas em pacientes com doenças de armazenamento lisossômico iniciou na década de 1960 com pesquisas sobre a doença de Sandhoff (BRADY, 2006). Dentre as MPS, a tipo I atenuada, ou Síndrome de Hurler-Scheie, foi a primeira atendida com a terapia de reposição enzimática (TRE) testada em ensaio clínico fase I publicado em 2001 (KAKKIS *et al.*, 2001). Com relação à MPS II, a enzima humana iduronato-2-sulfatase obtida por meio da técnica de *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) recombinante, a idursulfase, foi primeiramente testada em ensaio clínico com 12 participantes (MUENZER *et al.*, 2007a).

Um consenso de especialistas latino-americanos recomenda iniciar a TRE em pacientes com MPS II assim que possível, baseando-se em evidências de estudos observacionais, uma vez que o ensaio clínico fase II/III de idursulfase não incluiu pacientes com cinco anos de idade ou menos (MUENZER *et al.*, 2006). Segundo o consenso, TRE deve ser considerada para todos os pacientes sintomáticos que podem se beneficiar da terapia. Para pacientes com

acometimento grave a indicação é delicada, devido à inabilidade do medicamento para acessar o sistema nervoso central e recuperar danos ósseos (GIUGLIANI; VILLARREAL; *et al.*, 2014).

Quanto à interrupção da TRE, o consenso de especialistas endossa as recomendações do *Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes da Argentina* (GIUGLIANI; VILLARREAL; *et al.*, 2014; GRUPO DE TRABAJO DE ENFERMEDADES POCO FRECUENTES, 2011):

- Doença grave ou avançada que não melhora com TRE.
- Reações adversas (RA) graves associadas à infusão que não podem ser gerenciadas com pré-medicação recomendada.
- Comorbidades graves com alto risco de morte (avaliação caso a caso).
- Gravidez / aleitamento materno.
- Doença incurável não relacionada à síndrome de Hunter (por exemplo, câncer terminal).

Para pacientes com MPS II grave, deve-se considerar a descontinuação da TRE nas seguintes situações (GIUGLIANI; VILLARREAL; *et al.*, 2014; MUENZER; BODAMER; *et al.*, 2011):

- Após 6-12 meses de tratamento se nenhum benefício for evidente. A melhoria da qualidade de vida (QV) percebida pela família do paciente, deve ser considerada um benefício do tratamento.
- Dificuldades de comportamento exacerbadas como resultado da TRE.
- Progressão para declínio neurológico grave.

### **2.3.3. Transplante de medula óssea**

O transplante de medula óssea (TMO) consiste em uma infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas para restabelecer a função da medula em um paciente com medula óssea danificada ou deficiente. O transplante surgiu como um tratamento promissor na MPS I, síndrome de Hurler, em que foi realizado um TMO fornecendo ao transplantado uma fonte de leucócitos produtores de alfa-L-iduronidase. Diante dessas observações foi proposta a mesma técnica para MPS II (GUFFON *et al.*, 2009).

O uso recente de células tronco do cordão umbilical permitem ao paciente uma produção enzimática com uma possível migração para o cérebro, fornecendo uma terapia enzimática permanente com um ganho somático, melhorando a função neurocognitiva e com possíveis ganhos na QV e sobrevida, especialmente quando realizado de forma precoce. O grande

desafio do tratamento com TMO é o diagnóstico precoce, pois os resultados clínicos satisfatórios dependem disso. Por fim, as dificuldades de obtenção de um doador compatível, os riscos associados ao transplante, morbidade, mortalidade, falha no enxerto, doença do enxerto contra o hospedeiro, dentre outras fazem com que o transplante seja uma alternativa que requer cuidados neste grupo de pacientes (BOY; SCHWART, 2011).

Em uma série de casos sobre o TMO em MPS II, realizado na França, com oito meninos (entre 3 e 16 anos) foi proposto um estudo de coorte com 7 a 17 anos de acompanhamento, no intuito de avaliar os desfechos do transplante. Destaca-se que os diagnósticos bioquímicos para MPS II foram realizados previamente, de 2 a 5 anos de idade. Durante o seguimento um menino morreu por causas não relacionadas e sete permaneceram no estudo. Os principais resultados foram a diminuição do número dos GAGs para os valores de controle correspondentes, porém uma pequena quantidade de dermatan e uma fração dificilmente detectável de heparan foram observadas pela técnica de eletroforese, bem como os resultados neuropsicológicos que evidenciaram uma melhora em dois pacientes com fenótipo atenuado que atingiram a idade adulta com quociente de inteligência (QI) dentro da normalidade. Quatro meninos com síndrome grave, por outro lado, cujo QI foi menor que 80 antes do enxerto, pioraram após o transplante, com declínio para valores menores que 50 no momento da última avaliação. Três pacientes perderam a habilidade de andar no início da adolescência, dois indivíduos perderam a fala aos 9 e 11 anos, e outros dois desenvolveram epilepsia. Os dois pacientes remanescentes exigiram acompanhamento escolar especial e possuíam habilidades sociais e linguísticas precárias. Por fim, o sucesso desse tratamento tem dois preditores importantes para que seja alcançado algum benefício, o diagnóstico precoce e um subtipo de MPS II atenuado (com uma menor gravidade dos sintomas) (GUFFON *et al.*, 2009).

#### **2.3.4. Terapia gênica**

Atualmente a terapia gênica vem ganhando espaço como uma abordagem terapêutica alternativa, aumentando o debate sobre a genética clínica e o paradigma da medicina genômica, porém esses estudos, em sua maioria, se encontram em modelo animal ou em fases iniciais. Um estudo conduzido em ratos portadores de MPS II teve como objetivo realizar a transferências de genes por eletrodos (TGE) (consiste em um método para a

entrega de DNA no músculo esquelético para produzir efeitos locais, como secreção de moléculas ou vacinação) para avaliar a viabilidade e eficiência deste procedimento quando aplicado à produção e liberação de uma proteína terapêutica sistêmica, a iduronato-2-sulfatase. Como principal conclusão os autores afirmam que a TGE pode produzir de forma eficiente a iduronato-2-sulfatase dentro do músculo alvo, porém, não é possível afirmar que a TGE realizado nas condições do estudo leve à liberação eficiente da enzima do músculo injetado, o que seria altamente necessário para o tratamento da MPS II (FRISO *et al.*, 2008).

### 3. A TECNOLOGIA: IDURSULFASE-2-SULFATASE RECOMBINANTE

#### 3.1. Biotecnologia, aspectos farmacodinâmicos, farmacocinéticos e farmacotécnicos

A idursulfase é uma forma recombinante de iduronato-2-sulfatase humana que é produzida usando engenharia genética. Uma linhagem celular humana contínua produz a proteína glicosilada análoga à enzima humana nativa, a idursulfase, que é o princípio ativo do medicamento Elapraxe<sup>®</sup> produzido pela *Shire Human Genetic Therapies, Inc.* (Cambridge, MA, EUA) (Quadro 1). Essa linhagem celular foi gerada por transfecção de células HT-1080 (fibrossarcoma humano) com um plasmídeo de expressão que codifica os 550 aminoácidos da iduronato-2-sulfatase humana, incluindo uma sequência sinal de 25 aminoácidos, que é clivada na proteína segregada. A proteína purificada é mais de 99,9% pura, conforme avaliado por ensaios cromatográficos e eletroforéticos. A idursulfase tem alta afinidade pelo receptor de membrana que permite a entrada da molécula na célula. Uma vez no líquido intracelular, a idursulfase é encaminhada para dentro dos lisossomos onde vai atuar na degradação de GAG (MUENZER *et al.*, 2007a). Elapraxe<sup>®</sup> foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2006 (“*Drugs FDA: FDA Approved Drug Products*”, [S.d.], 2017), pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2007 (“*European Medicines Agency - Find medicine - Elapraxe*”, [S.d.], 2017) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2008 (“*ANVISA, Bulário Eletrônico 2013*”, [S.d.], 2017).

**Quadro 1.** Características do medicamento Elapraxe<sup>®</sup>, cujo princípio ativo é a idursulfase

<b>Fabricante</b>	Shire Human Genetic Therapies
<b>Composição</b>	Cada mL contém 2,0 mg de idursulfase (6,0 mg por frasco-ampola). Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, fosfato de sódio monobásico monoidratado, polissorbato 20 e água para injeção.
<b>Apresentação disponível</b>	Frasco-ampola de vidro incolor contendo 3 mL de solução (2 mg/mL)
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento de pacientes com a síndrome de Hunter (MPS II)

A beta-idursulfase, princípio ativo do medicamento Hunterase<sup>®</sup> (*Green Cross, Coreia do Sul*), é a enzima iduronato-2-sulfatase recombinante produzida por meio de engenharia genética utilizando linhagem celular CHO (ovário de hamster chinês) (Quadro 2). A linhagem celular

produtora da beta-idursulfase foi gerada por transfecção de CHO DG 44 com um plasmídeo de expressão que codifica os 550 aminoácidos da iduronato-2-sulfatase humana. A beta-idursulfase é secretada após a sequência de sinal de 25 aminoácidos ser clivada. A idursulfase beta é produzida em cultura de células em suspensão e é purificada por vários passos de cromatografia. A pureza da proteína purificada é de mais de 99,9% quando analisada por métodos cromatográficos e eletroforéticos (SOHN *et al.*, 2013a). Hunterase® ainda não foi aprovado pelo FDA, entretanto recebeu a designação de medicamento órfão em novembro de 2013 (“Search Orphan Drug Designations and Approvals”, [S.d.], 2017) e pode estar em processo de avaliação. Esse medicamento não possui registro na Anvisa.

**Quadro 2.** Características do medicamento Hunterase®, cujo princípio ativo é a beta-idursulfase

<b>Fabricante</b>	<i>Green Cross</i>
<b>Composição</b>	Cada mL contém 2,0 mg de beta-idursulfase (6,0 mg por frasco-ampola). Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, fosfato de sódio monobásico monoidratado, polissorbato 20 e água para injeção.
<b>Apresentação disponível</b>	Frasco-ampola de vidro incolor contendo 3 mL de solução (2 mg/mL)
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Medicamento não registrado no Brasil

Tanto Elaprase® quanto Hunterase® foram desenvolvidos para administração intravenosa. Devido a inabilidade da enzima administrada dessa maneira atravessar a barreira hematoencefálica em níveis terapêuticos, a TRE não tem efeito sobre o acúmulo de GAG no cérebro, não atuando sobre o comprometimento cognitivo. A empresa *Shire Human Genetic Therapies, Inc.*, de Elaprase®, desenvolveu um medicamento com a idursulfase como princípio ativo destinado à infusão intratecal. Esse medicamento não possui registro no FDA, EMA ou ANVISA. Segundo comunicado de imprensa da empresa de 2015, a formulação experimental terá avaliação rápida pelo FDA (fast track designation) (“Share, Intrathecal Idursulfase - press release”, 2015, 2017).

### 3.2. Patente

Não foi encontrado nenhum registro no banco de dados público do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) com o termo “idursulfase” no título ou resumo. Foram

encontrados sete pedidos de patente com o termo “iduronato” no título ou resumo (Quadro 3). As buscas foram realizadas em sete de agosto de 2017 (INPI, 2017).

**Quadro 3.** Pedidos de patente relacionados à idursulfase submetidos ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial

Pedido	Título	Data de depósito	Data da publicação
BR 11 2014 032544 8	Método para produzir iduronato-2-sulfatase recombinante	28/06/2013	01/08/2017
BR 11 2014 032567 7	Purificação de iduronato-2-sulfatase	28/06/2013	01/08/2017
BR 11 2014 032560 0	Células para produzir iduronato-2-sulfatase recombinante	28/06/2013	31/03/2015
BR 11 2014 024358 1	Administração subcutânea de iduronato-2-sulfatase	14/03/2013	21/10/2014
BR 11 2014 015352 3	Tratamento de comprometimento cognitivo da Síndrome de Hunter por distribuição intratecal de iduronato-2-sulfatase	21/12/2012	13/06/2017
BR 11 2013 032193 8	Composição e formulação compreendendo iduronato-2-sulfatase recombinante humana e preparação do método da mesma	15/06/2012	12/08/2014
BR 11 2012 033214 7	Método e composições para distribuição no SNC de iduronato-2-sulfatase	25/06/2011	23/05/2017

### 3.3. Informações sobre o medicamento Elapraxe® (idursulfase)

O uso de Elapraxe® demonstrou ser seguro em crianças e adolescentes entre 16 meses e 18 anos de idade. Nos pacientes de 16 meses a 5 anos de idade não há dados disponíveis demonstrando a melhoria dos sintomas relacionados à doença ou dos desfechos clínicos em longo prazo. A segurança e eficácia em pacientes com idade inferior a 16 meses ainda não foi estabelecida (ANVISA, 2017).

**Posologia e Forma de Administração:** O esquema posológico recomendado é de 0,5 mg por kg de peso corpóreo, administrados semanalmente por via intravenosa (ANVISA, 2017).

**Contraindicações:** Hipersensibilidade à idursulfase ou a qualquer outro componente da fórmula (ANVISA, 2017).

**Precauções:** Foram observadas reações anafiláticas com risco à vida em alguns pacientes durante a infusão de Elaprase<sup>®</sup>, por isso deve-se ter suporte médico adequado prontamente disponível durante a administração do medicamento. Reações anafiláticas bifásicas também foram observadas após a administração de Elaprase<sup>®</sup> e os pacientes que apresentarem reações anafiláticas podem requerer observação prolongada (ANVISA, 2017).

Durante a infusão de Elaprase<sup>®</sup> foram observadas reações de hipersensibilidade que podem levar ao risco de vida. As reações incluíram dificuldade para respirar, hipóxia, hipotensão, convulsões, perda de consciência, urticária e/ou angioedema de glote ou língua. Quando ocorreram reações associadas à infusão durante os estudos clínicos, as infusões subsequentes foram administradas com o uso de anti-histamínicos e/ou de corticosteroides antes ou durante o procedimento. Também foi utilizada velocidade inferior de infusão de Elaprase<sup>®</sup> ou descontinuação antecipada na ocorrência de uma reação mais grave (ANVISA, 2017).

Pacientes com função respiratória comprometida ou com doença respiratória aguda podem estar sob maior risco de complicações com risco de vida durante a infusão. É importante considerar retardar a infusão de Elaprase<sup>®</sup> em pacientes com doença respiratória concomitante ou em estado febril. Se ocorrer reação grave durante a infusão, deve-se suspender o medicamento imediatamente e iniciar o tratamento adequado de acordo com a gravidade dos sintomas. Também se deve considerar reiniciar a infusão a uma velocidade mais baixa ou descontinuar a infusão de Elaprase<sup>®</sup> na sessão em que estiverem ocorrendo as reações (ANVISA, 2017).

**Reações Adversas (RA):** Segundo a bula do fabricante, em estudos clínicos, os eventos adversos (EA) mais sérios relacionados ao uso de Elaprase<sup>®</sup> foram episódios de hipóxia. Outras RA importantes que ocorreram nos pacientes em tratamento com Elaprase<sup>®</sup>, mas não naqueles que receberam placebo, incluíram arritmia cardíaca, embolia pulmonar, cianose, insuficiência respiratória, infecção e dor articular. As reações mais comuns foram relacionadas à infusão, dentre elas destaca-se: cefaleia, febre, reações cutâneas (*rash*, prurido, eritema e urticária) e hipertensão. A frequência das reações relacionadas com a infusão do medicamento diminuiu com o tempo durante o tratamento (ANVISA, 2017).



**Preço Máximo de Venda ao Governo (Imposto Sobre Circulação de Mercadorias - ICMS 18%) (21/07/2017):** R\$ 6.441,87

**Último preço efetuado segundo Painel de Preços (busca em 07/08/2017):** R\$ 5.410,68

### **3.4. Informações sobre o medicamento Hunterase® (beta-idursulfase)**

**Posologia e Forma de Administração:** O regime de dosagem recomendada de Hunterase® é de 0,5 mg/Kg de peso corporal, administrada semanalmente como uma infusão intravenosa ("GREEN CROSS", 2017).

**Contraindicações:** Não relatado em bula ("GREEN CROSS", 2017).

**Precauções:** Reações anafiláticas potencialmente fatais foram observadas em alguns pacientes durante infusões de um medicamento similar à Hunterase®. As reações incluíram dificuldade respiratória, hipóxia, hipotensão, convulsões e/ou angioedema. Devido ao potencial de reações de infusão graves, suporte médico apropriado deve estar prontamente disponível enquanto Hunterase® é administrado. Quando ocorrem reações graves à infusão, as infusões subsequentes devem ser gerenciadas usando anti-histamínicos e/ou corticosteroides antes ou durante infusões. Deve-se diminuir a uma taxa de administração de Hunterase® e/ou descontinuar a infusão de Hunterase® se ocorrerem sintomas graves ("GREEN CROSS", 2017).

**RA:** Em estudo de 24 semanas, foram observadas três RA graves; dois casos de otite média e um caso de gastroenterite. No entanto, todos os casos foram determinados como "não relacionados" com Hunterase®. As RA associadas à Hunterase® foram urticária, erupções cutâneas e prurido. Todas as RA foram minimizadas ajustando-se a taxa de infusão e usando medicamentos adequados ("GREEN CROSS", 2017).

**Preço Máximo de Venda ao Governo - PMVG (ICMS 18%):** Medicamento não registrado no Brasil.

**Último preço efetuado segundo Painel de Preços do Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão (busca em 07/08/2017):** R\$ 4.622,46.

#### 4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A pergunta estruturante do PTC foi: A TRE com idursulfase ou beta-idursulfase é eficaz, efetiva e segura no tratamento de pacientes portadores de MPS II? (Quadro 4).

**Quadro 4.** Estruturação da pergunta no formato PICO (*population, intervention, comparison e outcome*) do Parecer Técnico-Científico

<b>P - População</b>	Pacientes portadores da mucopolissacaridose II
<b>I - Intervenção</b>	Terapia de reposição enzimática
<b>C - Comparação</b>	Placebo (ensaios clínicos randomizados) Sem comparação (ensaios clínicos sem comparação) Não tratar ou sem comparação (estudos de coorte)
<b>O - Desfechos</b>	<b>Desfechos de maior relevância:</b> sobrevida, QV, número de infecções do trato respiratório, manifestações cardiológicas (valvulopatias), segurança, crises convulsivas, doenças osteoarticulares e doença ocular.  <b>Desfechos de menor relevância:</b> índice de apneia-hipopneia (IAH), teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), capacidade vital, nível de glicosaminoglicanos (GAGs) na urina, nível de GAG no líquido cefalorraquidiano, hepatomegalia, esplenomegalia, crescimento e estado nutricional, índice de massa ventricular esquerda, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, mielopatia, hidrocefalia, regressão neurológica, deficiência intelectual, distúrbios de comportamento, número de hospitalizações, número de otites e dor.
<b>Desenho dos estudos</b>	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos de coorte (concorrentes e não concorrentes)

A partir da pergunta, realizou-se uma busca na literatura nas bases de dados The Cochrane Library, Medline (Pubmed), LILACS e EMBASE. A busca foi conduzida em abril de 2017, utilizando-se os descritores mostrados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Termos utilizados nas estratégias de busca nas bases de dados

Base de Dados	Estratégia de Busca Data = 26/04/2017	Estudos Recuperados
Medline(Pubmed)	<p>(((((("Mucopolysaccharidosis II"[Mesh]) OR Mucopolysaccharidosis II[Text Word]) OR Mucopolysaccharidoses II[Text Word]) OR Hunter Syndrome Gargoylisms[Text Word]) OR Hunter Syndrome Gargoylism[Text Word]) OR Hunter's Syndrome[Text Word]) OR Hunters Syndrome[Text Word]) OR Hunter Syndrome[Text Word]) OR MPSII[Text Word]) OR MPS II[Text Word]) OR Mucopolysaccharidosis 2[Text Word]) OR Mucopolysaccharidoses 2[Text Word]) OR Mucopolissacaridose II[Text Word]) OR Mucopolissacaridosis II[Text Word] AND (((("Iduronate Sulfatase"[Mesh]) OR Sulfoiduronate Sulfatase[Text Word]) OR Iduronatesulfate Sulfohydrolase[Text Word]) OR Hunter Corrective Factor[Text Word]) OR Iduronate Sulfate Sulfatase[Text Word]) OR Iduronato Sulfatasa[Text Word]) OR Iduronato Sulfatase[Text Word]</p>	331
EMBASE	<p>#1 'hunter syndrome'/exp OR 'hunters syndrome' OR 'mucopolysaccharidosis iis' OR 'mucopolysaccharidoses iis' OR 'hunter syndrome gargoylism' OR 'hunter syndrome' OR 'hunters syndrome gargoylisms' OR 'mpsii' OR 'mps ii' OR 'mucopolysaccharidosis 2' OR 'mucopolysaccharidoses 2' OR 'mucopolissacaridose ii' OR 'mucopolissacaridosis ii'</p> <p>#2 'iduronate 2 sulfatase'/exp OR 'iduronate sulfatase' OR 'sulfoiduronate sulfatase' OR 'iduronatesulfate sulfohydrolase' OR 'hunter corrective factor' OR 'iduronate sulfate sulfatase' OR 'iduronato sulfatasa' OR 'iduronato sulfatase'</p> <p>#3 'controlled study'/exp OR 'controlled study' OR 'randomization' OR 'double blind procedure' OR 'single blind procedure' OR 'clinical trial' OR '(clinical adj5 trial\$.ti,ab,hw.' OR 'doubl\$' OR 'singl\$' OR 'trip1\$' OR 'trebl\$' OR 'adj5 (blind\$ or mask\$).ti,ab,hw.' OR 'placebo' OR 'placebo\$.ti,ab,hw.' OR 'random\$.ti,ab,hw.' OR 'methodology.sh' OR 'latin square.ti,ab,hw.' OR 'crossover.ti,ab,hw' OR 'cross-over.ti,ab,hw.' OR 'crossover procedure' OR 'drug comparison' OR 'comparative study' OR '(comparative adj5 trial\$.ti,ab,hw.' OR '(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$.ti,ab,hw.' OR 'evaluation and follow up' OR 'prospective study' #4 'animal'/exp OR 'experimental animal'/exp #1 AND #2 AND #3 NOT #4</p>	5
The Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Mucopolysaccharidosis II] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Mucopolysaccharidoses] explode all trees #3 Mucopolysaccharidosis II (Word variations have been searched) #4 Mucopolysaccharidoses (Word variations have been searched) #5 Mucopolysaccharidosis II (Word variations have been searched) #6 Mucopolysaccharidosis Type 2 (Word variations have been searched) #7 Mucopolysaccharidosis Type II (Word variations have been searched) #8 Mucopolysaccharidosis 2 (Word variations have been searched) #9{or #1 #8} #10 idursulfase (Word variations have been searched) #11 Elapraxe (Word variations have been searched) #12 MeSH descriptor: [Iduronate Sulfatase] explode all trees #13 Iduronate Sulfatase (Word variations have been searched) #14{or #10-#13} #15 #9 and #14</p>	14

Continua./

**Tabela 1.** Termos utilizados nas estratégias de busca nas bases de dados

Base de Dados	Data = 26/04/2017	Estratégia de Busca	Estudos Recuperados
LILACS		(( (( ( Mucopolysaccharidosis II ) or "mucopolysaccharidosis ii" ) or "MUCOPOLYSACCHARIDOSIS II" ) or "MUCOPOLYSACCHARIDOSES/" ) or "HUNTER'S SYNDROME" ) ) or "MPSII" or "MPSII-HUNTER" [Words] and ( ( ( ( "iduronate sulfatase" or "iduronate sulfatase deficiency" ) or "SULFOIDURONATE SULFATASE" or "SULFOIDURONATE SULFATASE DEFICIENCY" ) or "IDURONATESULFATE SULFOHYDROLASE" ) or "HUNTER CORRECTIVE FACTOR" ) or "IDURONATO SULFATASA" ) or "IDURONATO SULFATASE" [Words]	11
Total de Estudos			361

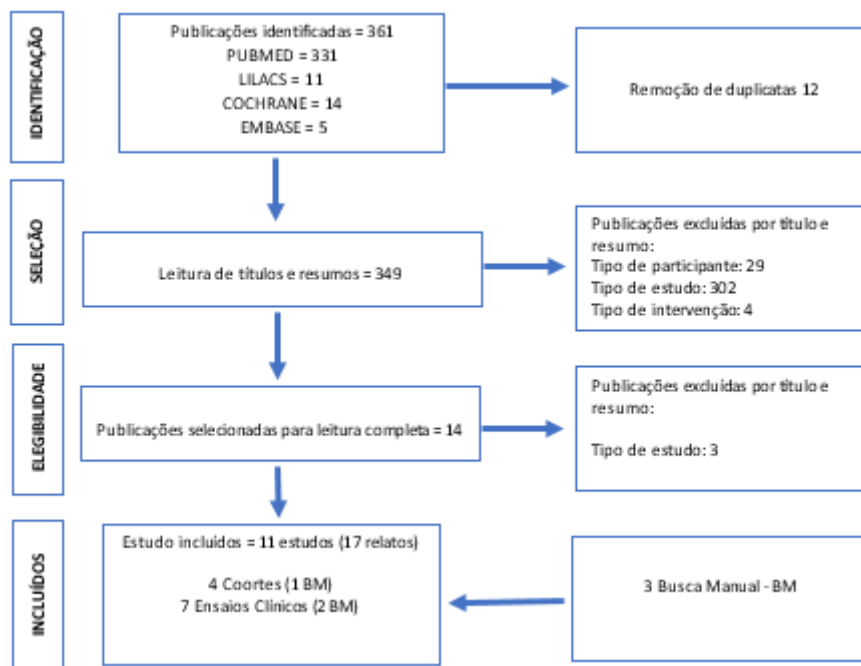
Continuação.

## 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E SELEÇÃO DE ESTUDOS

Foram considerados elegíveis os estudos que atendessem aos seguintes critérios de inclusão:

- Revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos (EC) e estudos de coorte (concorrentes e não concorrentes);
- Participantes: Pacientes portadores de MPS II de qualquer idade;
- Desfechos: sobrevida, QV, número de infecções do trato respiratório, manifestações cardiológicas, EA, crises convulsivas, doenças osteoarticulares, índice de apneia-hipopneia (IAH), teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), nível de GAGs urinários; nível de GAG no líquido cefalorraquidiano, hepatomegalia, esplenomegalia, crescimento e estado nutricional, Índice de massa ventricular esquerda, mielopatia e hidrocefalia, regressão neurológica, deficiência intelectual, distúrbios de comportamento, número de hospitalizações, número de otites e dor.

Foram recuperadas 361 publicações nas bases de dados eletrônicas. Após excluir 12 duplicatas, restaram 349 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade descritos anteriormente, permaneceram para leitura completa (fase 3) 14 estudos. Foram incluídos onze estudos: quatro coortes e sete ensaios clínicos, dos quais uma coorte e dois ensaios foram encontrados por busca manual (**Figura 6**).



**Figura 6.** Fluxograma da seleção de estudos para a elaboração do PTC.

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Descrição dos ensaios clínicos incluídos

Foram incluídos um Ensaio Clínico Randomizado (ECR) fase I/II (MUENZER *et al.*, 2007), um ECR fase II/III (MUENZER *et al.*, 2006) e dois EC sem comparação (GIUGLIANI; HWU; *et al.*, 2014; OKUYAMA *et al.*, 2010) sobre idursulfase. Foram incluídos um ECR fase I/II (SOHN *et al.*, 2013) e um EC sem comparação (SOHN *et al.*, 2015) sobre beta-idursulfase. Foi incluído um ECR fase I/II sobre idursulfase intratecal (MUENZER *et al.*, 2016) (Quadro 5).

#### **Idursulfase**

O primeiro ECR fase I/II a ser publicado sobre TRE para MPS II envolveu 12 participantes do sexo masculino randomizados para idursulfase 0,15 mg/Kg (n=3); idursulfase 0,5 mg/Kg (n=3); idursulfase 1,5 mg/Kg (n=3) ou placebo (n=3), administrados semanalmente. Os pacientes tinham entre 6 e 20 anos de idade, com uma idade média de 14 anos. Nove dos 12 pacientes (75%) apresentavam hepatomegalia na linha de base. A capacidade vital forçada (CVF) basal variou de normal (86% do valor previsto) a gravemente comprometida (15% do valor previsto). O grupo de 0,5 mg/Kg apresentou comprometimento respiratório grave, com dois dos três pacientes com traqueostomia e uma porcentagem média do valor previsto da CVF de 37% em comparação com a média total de 55%. O estudo avaliou os resultados em seis meses (fase duplo-cega) e em um ano (extensão aberta na qual todos os participantes utilizaram idursulfase). O estudo foi financiado pela empresa produtora do medicamento (*Shire Human Genetic*) (MUENZER *et al.*, 2007).

Em seguida, foi conduzido um EC fase II/III, duplo-cego, com duração de 53 semanas. Noventa e seis participantes, com idade entre 5 e 30 anos foram randomizados para idursulfase 0,5 mg/Kg semanalmente (n=32), idursulfase 0,5 mg/Kg a cada duas semanas (n=32) ou placebo (n=32). Os pacientes deveriam apresentar CVF menor que 80% no início do seguimento. Os indivíduos que tiveram uma traqueotomia ou que receberam TMO ou sangue do cordão umbilical foram excluídos do estudo. Não houve diferença entre os grupos quanto às características basais. O estudo obteve auxílio financeiro público, porém a empresa produtora do medicamento também participou do desenvolvimento e financiamento (*Shire Human Genetic*) (MUENZER *et al.*, 2006). Posteriormente foi publicada

uma extensão com objetivo de avaliar a segurança e os desfechos clínicos em longo prazo. No total, os pacientes tratados com idursulfase acumularam 36 meses de tratamento e os pacientes do grupo placebo 24 meses (MUENZER; BECK; ENG; *et al.*, 2011).

Okuyama *et al.* (2010) conduziram um EC aberto e multicêntrico, sem comparador, com a participação de dez indivíduos do sexo masculino com idade entre 21 e 53 anos. Os pacientes foram tratados com infusões intravenosas semanais de 0,5 mg/Kg de idursulfase por 12 meses. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: homens com idade acima de 20 anos apresentando doença clinicamente avançada com CVF < 85% da predita (critérios da *New York Heart Association* Classe II-IV). O estudo obteve financiamento e todas as análises estatísticas foram feitas pela *Genzyme Corporation* e a *Genzyme Japan KK* (Tóquio, Japão) forneceu suporte para o gerenciamento de dados (OKUYAMA *et al.*, 2010).

Giugliani *et al.* (2014) conduziram um EC sem braço de comparação para avaliar a eficácia de 52 semanas de idursulfase em 28 pacientes com MPS II do sexo masculino que iniciaram TRE com cinco anos de idade ou menos. Os pacientes não foram autorizados a participar se tivessem uma condição médica que tornasse a implementação do protocolo difícil, como uma traqueostomia (GIUGLIANI; HWU; *et al.*, 2014).

### **Beta-idursulfase**

A beta-idursulfase foi avaliada em um EC fase I/II, cego, com duração de 24 semanas relatado por Sohn *et al.* (2013). Trinta e um pacientes do sexo masculino com 6 a 35 anos de idade foram randomizados para idursulfase 0,5 mg/Kg (n=11), beta-idursulfase 0,5 mg/Kg (n=10) ou beta-idursulfase 1,0 mg/Kg, administrados semanalmente. Os pacientes que sofreram traqueostomia ou transplante anterior de medula óssea foram excluídos. Foi permitido uso prévio de TRE com idursulfase e o tempo médio desse tratamento foi de 15 meses. Foi demandado período sem idursulfase (“washout”) de duas semanas antes de iniciar a TRE com beta-idursulfase. Não houve diferença entre os grupos quanto às características basais. O estudo foi financiado pela empresa produtora da beta-idursulfase, *Green Cross Corp.* (SOHN *et al.*, 2013).

Posteriormente a TRE com beta-idursulfase 0,5 mg/Kg por semana foi avaliada em pacientes do sexo masculino com menos de seis anos de idade em um ensaio clínico aberto sem

comparador com duração de 52 semanas relatado por Sohn *et al.* (2015). Foram incluídos seis pacientes com idade média de  $3,6 \pm 0,8$  anos. Todos os participantes faziam TRE com idursulfase (tempo médio de  $1,7 \pm 1,2$  anos) e passaram por um período de “washout” de duas semanas. O estudo foi financiado pela empresa produtora da beta-idursulfase, *Green Cross Corp.* (SOHN *et al.*, 2015).

### **Idursulfase intratecal**

A formulação de idursulfase intratecal foi avaliada em um EC aberto fase I/II no qual 16 pacientes com MPS II grave que haviam utilizado idursulfase intravenosa por no mínimo seis meses foram randomizados para não tratamento (n=4), 10 mg (n=4), 30 mg (n=4) ou 1 mg (n=4) de idursulfase intratecal. Os pacientes continuaram a receber idursulfase intravenosa semanalmente durante o estudo. Os pacientes tinham entre três e 18 anos de idade e quociente de inteligência menor ou igual a 77 pontos (MUENZER *et al.*, 2016). A esse estudo seguiu-se uma fase de extensão na qual foram avaliados 15 pacientes, com idade de 3,6 a 11,2 anos na linha de base. Dez pacientes receberam 10 mg e cinco pacientes receberam 30 mg de idursulfase intratecal. O estudo está em andamento e até janeiro de 2016 os pacientes receberam tratamento por um tempo mediano de 205 (amplitude de 78-306) semanas (MUENZER *et al.*, 2017). Ambos os estudos foram financiados pela Shire.



**Quadro 5.** Características gerais dos ensaios clínicos incluídos no PTC.

Estudo	Desenho	Grupos	Idade dos participantes	Abrangência	Financiamento	Tempo de seguimento (meses)
MUENZER <i>et al.</i> , 2007	ECR fase I/II, duplo-cego seguido por fase aberta	Idursulfase 0,15 mg/Kg quinzenal (n=3) Idursulfase 0,5 mg/Kg quinzenal (n=3) Idursulfase 1,5 mg/Kg quinzenal (n=3) Placebo quinzenal (n=3) Total: 12 participantes	> 5 anos	Estados Unidos da América (um centro)	Shire Human Genetic	6 (mais 6 meses de fase aberta)
MUENZER <i>et al.</i> , 2006 (MUENZER BECK; ENG <i>et al.</i> , 2011; MUENZER <i>et al.</i> , 2007; MUENZER <i>et al.</i> , 2006)	ECR fase II/III, duplo-cego seguido por fase aberta	Idursulfase 0,5 mg/Kg semanal (n=32), Idursulfase 0,5 mg/Kg quinzenal (n= 32) Placebo (n=32) Total: 96 participantes	5-31 anos	Multicêntrico e Multinacional	Shire Human Genetic	6 (mais 6 meses de fase aberta)
OKUYAMA <i>et al.</i> , 2010	EC aberto	Idursulfase 0,5 mg/Kg semanal (n=10) (comparação antes vs. depois)	> 20 anos	Japão (multicêntrico)	Genzyme Corporation e Genzyme Japan	12
GIUGLIANI <i>et al.</i> , 2013	EC fase IV aberto	Idursulfase 0,5 mg/Kg semanal (n = 28) (comparação antes vs. depois) Não-MPSII (escore z)	≤ 5 anos	Multicêntrico	Shire Human Genetic	12

		Total: 28 participantes				
SOHN <i>et al.</i> , 2013	ECR cego	Idursulfase 0,5 mg/Kg semanal (n=11) Beta- idursulfase 0,5 mg/Kg semanal (n=10) Beta- idursulfase 1,0 mg/Kg semanal (n=10) Total: 31 participantes	6-36 anos	Coreia do Sul (um centro)	Green Cross Corp	6

Continua./

**Quadro 5.** Características gerais dos ensaios clínicos incluídos no PTC.

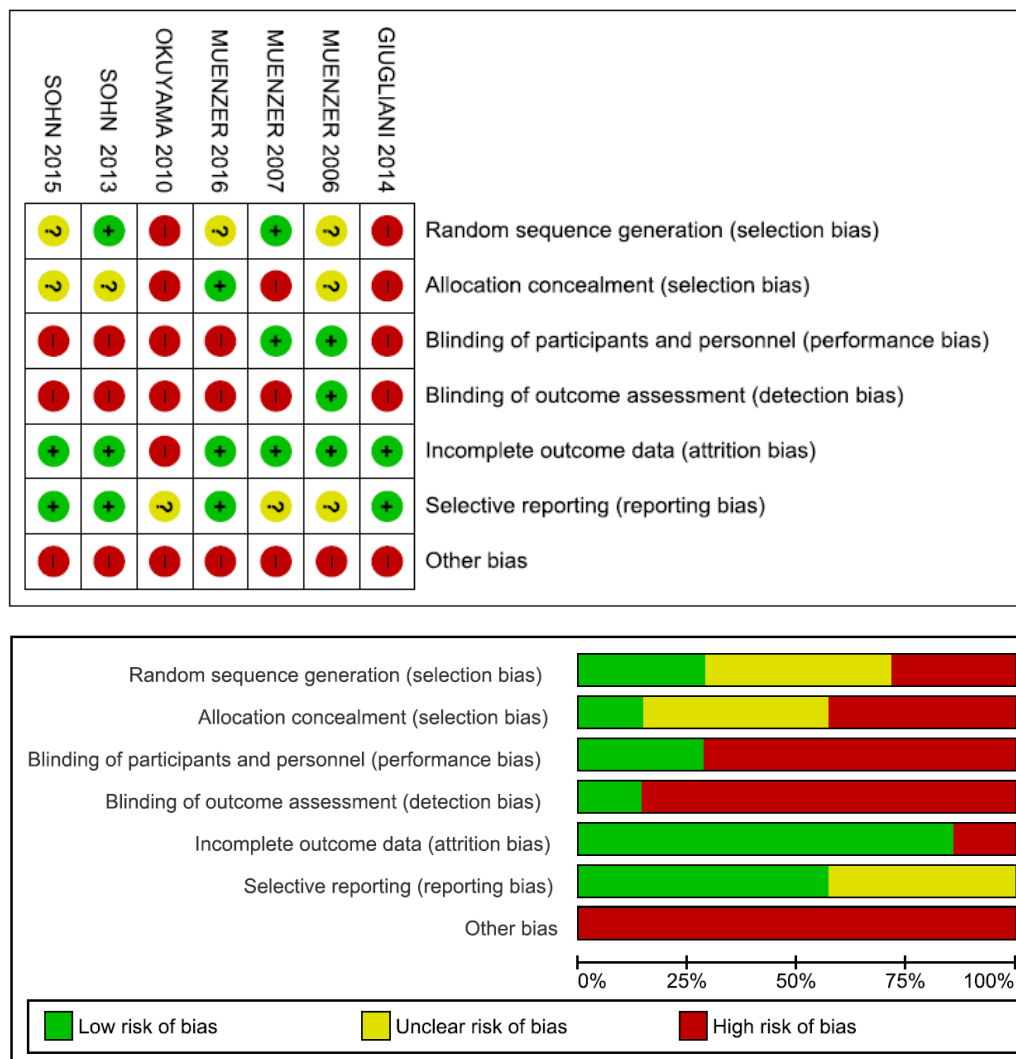
Estudo	Desenho	Grupos	Idade dos participantes	Abrangência	Financiamento	Tempo de seguimento (meses)
SOHN <i>et al.</i> , 2015	EC aberto	Beta-idursulfase 0,5 mg semanal (comparação antes vs. depois)	<6 anos	Coreia do Sul (um centro)	Green Cross Corp	12
MUENZER <i>et al.</i> , 2016 (MUENZER <i>et al.</i> , 2017)	ECR aberto seguido por fase aberta	Nenhum tratamento (n=4) Idursulfase intratecal 10 mg mensal (n=4) Idursulfase intratecal 30 mg mensal (n=4) Idursulfase intratecal 1 mg mensal (n=4) Total: 16 participantes	3-18 anos	Estados Unidos da América e Reino Unido	Shire e BioMarin	6

Continuação.

ECR: Ensaio clínico randomizado; EC; Ensaio clínico; MPS II: Mucopolissacaridose II; escore z: quantidade de desvios-padrão que um indivíduo dista da média de seu grupo (mesmo sexo e idade)

**6.1.1. Qualidade Metodológica dos ensaios clínicos incluídos**

Os estudos conduzidos por Muenzer et al., 2006 (MUENZER *et al.*, 2006); Okuyama et al., 2010 (OKUYAMA *et al.*, 2010); Giugliani et al., 2013 (GIUGLIANI *et al.*, 2013); Sohn et al., 2013 (SOHN *et al.*, 2013); e (MUENZER *et al.*, 2016, 2017)) demonstraram uma baixa qualidade metodológica conforme sumarizado na **Figura 7** de risco de viés da Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011).



**Figura 7.** Gráficos da análise de risco de viés segundo a Colaboração Cochrane.

**6.2. Descrição dos estudos de coorte incluídos**

Foram incluídos três relatos do estudo *Hunter Outcome Survey* (HOS) (BURTON *et al.*, 2017; JONES *et al.*, 2013; MUENZER *et al.*, 2011b), um relato de estudo observacional italiano

(TOMANIN *et al.*, 2014) e um relato de estudo observacional polonês (ŽUBER *et al.*, 2014b) sobre idursulfase. Foi incluído um estudo observacional que avaliou a TRE em geral, tendo incluído pacientes que utilizaram idursulfase ou beta-idursulfase sem compará-los (CHO *et al.*, 2014) (Quadro 6).

### **Idursulfase**

O estudo HOS é um registro internacional de pacientes com MPS II criado para aumentar o conhecimento sobre a história natural da doença e avaliar a TRE. Os primeiros pacientes foram registrados em 2005 (MUENZER; BECK; GIUGLIANI; *et al.*, 2011). A coleta e análise de dados no HOS é financiada pela *Shire HGT*, uma unidade de negócios dentro do grupo da empresa *Shire* (JONES *et al.*, 2013).

No relato de Muenzer *et al.*, (2011) foram descritos os resultados sobre ocorrência de EA e mudança do nível de GAGs urinários de 124 pacientes com menos de seis anos de idade no início da TRE (3,8 anos, DP±1,8 anos). Os resultados foram comparados aos de 287 pacientes com seis anos de idade ou mais no início da TRE (DP±7,8 anos). A análise apresenta os resultados coletados até abril de 2010 (MUENZER; BECK; GIUGLIANI; *et al.*, 2011).

No relato de Jones *et al.*, (2013) foi avaliado o efeito da TRE no crescimento de 133 pacientes do sexo masculino com idades entre 8 e 15 anos no início do tratamento com um ou mais registros sobre altura disponíveis dentro de 24 meses após o início da TRE. Quatro pacientes com registro de uso de hormônio do crescimento foram excluídos. Entre os pacientes elegíveis para esta análise, a TRE foi iniciada na idade média de 11,3 anos (DP±2,2). A análise apresenta os resultados coletados até 23 de janeiro de 2012 (JONES *et al.*, 2013).

No relato de Burton *et al.*, (2017) foi avaliada a sobrevida de 895 pacientes, dos quais 800 utilizaram TRE e 95 não utilizaram TRE. A idade média no início dos sintomas foi semelhante para os grupos tratado e não tratado (1,6 e 1,5 anos, respectivamente); a idade média na última visita também foi semelhante (13 e 15,1 anos, respectivamente). Considerou-se que ambos os grupos receberam cuidados semelhantes (BURTON *et al.*, 2017).

No estudo de Tomanin *et al.* (2014), foram apresentados os resultados de um estudo observacional sobre os efeitos da TRE em 27 pacientes italianos com MPS II. Os pacientes foram seguidos por em média  $3,3 \pm 1,5$  anos (mediana = 3,3 anos). Os pacientes foram separados em três grupos com relação às faixas etárias:  $\leq 5$  anos de idade ( $n=13$ );  $>5$  e  $\leq 12$  anos ( $n=7$ ); e  $>12$  anos ( $n=7$ ). Nem todos foram incluídos em cada avaliação; o número total de pacientes analisados variou de 9 a 25, de acordo com a variável considerada. A avaliação pré-TRE foi aquela mais próxima possível do início da terapia, e a última coleta de dados foi após até 3,5 anos. O estudo não foi financiado por empresa privada. Os autores declararam ter conflitos de interesse (TOMANIN *et al.*, 2014).

O estudo de Zuber *et al.*, (2014) avaliou o efeito da TRE sobre o crescimento linear de pacientes poloneses. Os pacientes em uso de idursulfase ( $n=13$ ) foram comparados a pacientes que não utilizaram TRE ( $n=50$ ) por terem morrido antes do medicamento estar disponível ou por ter dados de medidas antropométricas antes do início do tratamento que ocorreu em idade avançada. Os pacientes que utilizaram idursulfase começaram a TRE com idade média de 3,6 anos (amplitude de 3 meses a 6 anos, mediana de 4 anos). Onze pacientes apresentavam acometimento grave e um, atenuado. Os pacientes do grupo não tratado pertenciam a uma coorte de pacientes com acometimento grave acompanhados de 1989 a 2009 no *The Children's Memorial Health Institute* em Varsovia. Neste grupo, os pacientes iniciaram o acompanhamento com idade entre 0,5 e 21 anos (média de 8,2 anos e mediana de 8,5 anos). Esse estudo não recebeu financiamento e os autores declararam não ter conflitos de interesse (ŻUBER *et al.*, 2014).

### **TRE (idursulfase ou beta-idursulfase)**

Cho *et al.* (2014) avaliaram o crescimento linear de 32 pacientes coreanos do sexo masculino que iniciaram TRE na dose de 0,5 mg/Kg antes de 20 anos de idade, para os quais dados de altura foram obtidos em pelo menos uma ocasião no prazo de 24 meses antes ou após o início do tratamento. Os pacientes foram estratificados em três grupos etários: 6 anos de idade ( $n=14$ ), 6 a 10 anos ( $n=11$ ), e 10 a 20 anos ( $n=7$ ). Os autores declararam não ter conflitos de interesse (CHO *et al.*, 2014).

### 6.2.1. Qualidade metodológica dos estudos de coorte incluídos

O estudo HOS (BURTON; JEGO; JONES, 2016; JONES *et al.*, 2013; MUENZER; BECK.; GIUGLIANI *et al.*, 2011) e os estudos conduzidos por Zuber *et al.* (2014) e Tomanin *et al.* (2014) obtiveram 7 estrelas e o estudo (CHO *et al.*, 2014) obteve 6 estrelas na escala *Newcastle-Ottawa*, sendo todos considerados alta qualidade metodológica (WELLS, 2017).

**Quadro 6.** Características gerais dos estudos observacionais incluídos no PTC.

Estudo	Dese- nho	Grupos	Idade dos partici- pantes	Abrang ência	Financia mento	Tempo de seguim ento (meses )
HOS (MUENZER; BECK; GIUGLIANI <i>et al.</i> , 2011)	Coort e conco rrent e abert a	Idursulfase 0,5 mg/Kg semanalmente: <6 anos (n=124) ≥6 anos (n=287) Total: 411	-	Multic êntrico (54 centros em 18 países)	Shire Human Genetic	Out/20 05 a 23/abr/ 2010
HOS (JONES <i>et al.</i> , 2013)	Coort e conco rrent e abert a	Idursulfase 0,5 mg/Kg semanal (n=133) Não-MPSII (escore z) Total: 133	8-15 anos	Multic êntrico	Shire Human Genetic	Out/20 05 a 23/jan/ 2012
HOS (BURTON <i>et al.</i> , 2017)	Coort e conco rrent e abert a	Idursulfase 0,5 mg/Kg semanalmente (n=800) Não-TRE (n=95) Total: 895	-	Multic êntrico (134 centros em 33 países)	Shire Human Genetic	Out/20 05 a jul/201 6
CHO <i>et al.</i> , 2014	Coort e não conco rrent e	TRE 0,5 mg/Kg semanal: <6 anos (n=14) 6-10 anos (n=11) 10-20 (n=7) Não-MPSII (escore z) Total: 32	<20 anos	Coréia do Sul (um centro)	Não	Variáve l
TOMANIN <i>et al.</i> , 2014	Coort e conco rrent e	Idursulfase 0,5 mg/Kg semanalmente: ≤5 anos (n=13) >5-≤12 anos (n=7) >12 anos (n=7) (comparação antes vs. depois) Não-MPSII (escore z) Total: 27	-	Itália (multicê ntrico)	Não	42

Continua./



**Quadro 6.** Características gerais dos estudos observacionais incluídos no PTC.

Estudo	Dese nho	Grupos	Idade dos partici pantes	Abrang ência	Financia mento	Tempo de seguim ento (meses )
ŽUBER <i>et al.</i> , 2014a	Coorte	Idursulfase 0,58 mg/Kg semanalmente (n=13) Não-TRE (n=50, coorte histórica) Total: 63	<6 anos (grupo idursul fase)	Polônia (um centro)	Não	Variável

Continuação.

HOS: *Hunter Outcome Survey*; MPSII: Mucopolissacaridose II; escore z: quantidade de desvios-padrão que um indivíduo dista da média de seu grupo (mesmo sexo e idade); TRE: terapia de reposição enzimática

### **6.3. Resultados dos estudos**

Os resultados dos desfechos de maior relevância dos estudos incluídos são descritos abaixo. Os resultados de desfechos de menor relevância são apresentados esquematicamente no Quadro 6.

#### **6.3.1. Sobrevida**

##### **Idursulfase**

No estudo observacional HOS, conduzido até julho de 2016, 124 dos 800 pacientes tratados (15,5%) e 28 dos 95 pacientes não tratados (29,5%) morreram. O tempo mediano de acompanhamento foi de 13 anos (IC95%: 12,3-13,8) e 15,1 (IC95%: 11,1-18,8). A insuficiência respiratória foi a causa mais comum de morte em ambos os grupos (tratados, 34,7%; não tratados 35,7%), seguido de parada cardíaca (16%) em pacientes tratados. Quanto aos pacientes não tratados, pneumonia e paradas cardíacas somaram 10%, já "outras causas" e a parada respiratória foram causas de morte em 35% dos casos. A sobrevida mediana baseada em estimativas de Kaplan-Meier (intervalo de confiança de 95% - IC95%) em pacientes tratados e não tratados foi de 33 (30,4-38,4) e 21,2 (18,2-31,5) anos, respectivamente. O risco de morrer foi 54% menor para pacientes tratados em comparação aos não tratados (HR = 0,46; IC95%: 0,29-0,72). Observou-se diferença estatística na sobrevida entre pacientes tratados e não tratados no modelo de regressão de Cox ajustado por presença de comprometimento cognitivo (HR = 4,84; IC95%: 3,13; 7,47), com um risco de morte quintuplicado em comparação com os sem comprometimento cognitivo. No modelo ajustado por região geográfica (HR = 3,13; IC95%: 1,83; 5,35), o risco de morte para pacientes da América Latina foi aproximadamente três vezes maior quando comparado aos da América do Norte (BURTON; JEGO; JONES, 2016).

#### **6.3.2. Valvulopatias**

##### **Idursulfase**

Em estudo de fase I/II, não foi observado efeito da TRE com relação a morfologia aórtica, função valvar mitral e tricúspide (MUENZER *et al.*, 2007). Em estudo observacional com 27

pacientes italianos, a válvula mitral foi a mais envolvida com 76% dos indivíduos afetados, 38% e 32% dos pacientes apresentaram regurgitação das válvulas aórtica e tricúspide respectivamente, enquanto que apenas em 9% deles foi observado um comprometimento da válvula pulmonar. A maior frequência de resultados positivos foi observada para a valva mitral, com a maioria dos pacientes apresentando melhora ou estabilização. Observou-se uma estabilização da regurgitação da válvula aórtica para a maioria dos grupos, exceto para o grupo de pacientes que iniciou TRE com 5 anos de idade ou menos, para o qual foi registrada um piora da condição. Para a valva tricúspide foi registrada uma estabilização da condição para os grupos de  $\leq 5$ ,  $\leq 12$  anos e todos os pacientes, ou um equilíbrio entre piora e estabilização (grupo  $> 5$  e  $\leq 12$  anos e  $>12$  anos). Foi observada alta porcentagem de estabilização da válvula pulmonar, que foi atribuída à ausência de envolvimento antes e depois da terapia em todos os grupos de pacientes (TOMANIN *et al.*, 2014).

### **6.3.3. Desenvolvimento e função cognitiva**

#### **Idursulfase**

Na linha de base de ensaio clínico sem comparador, os quocientes médios globais nos grupos etários nos quatro domínios da ferramenta *Denver Developmental Screening Test II* (Denver II) foram  $< 0,85$ . Somente pacientes na categoria  $\geq 2$  ( $n=4$ ) e  $< 5$  ( $n=20$ ) anos de idade apresentaram quociente médio de motricidade grossa normal. Os quocientes dos outros três domínios (pessoal-social, motricidade fina e linguagem) e para as outras categorias etárias foram inferiores ao normal. Após a linha de base, as alterações globais aos quocientes de Denver II foram pequenas e, na semana 53, os pacientes não demonstraram tendência ascendente ou descendente consistente em qualquer um dos domínios (GIUGLIANI; HWU; *et al.*, 2014).

Em estudo observacional com 27 pacientes italianos foi observado declínio cognitivo em 7 dos 11 pacientes do grupo de  $\leq 5$  anos; em 4 dos seis pacientes do grupo de  $>5$  e  $\leq 12$ . No grupo de  $> 12$  anos não havia pacientes com declínio cognitivo. Não houve melhora da função cognitiva em nenhum dos grupos nem ao se considerar todos os pacientes em conjunto (TOMANIN *et al.*, 2014).

#### **Beta-idursulfase**

O desenvolvimento das seis crianças com menos de seis anos de idade arroladas no ensaio clínico sem comparação foi avaliado de forma exploratória por meio da ferramenta Denver II. Os domínios pessoal-social, motricidade fina, motricidade grossa e linguagem foram avaliados. Na linha de base o quociente de Denver II dos seis pacientes foi  $0,6 \pm 0,3$ , demonstrando atraso no desenvolvimento. Após 52 semanas de TRE não houve mudança nos marcos de desenvolvimento (SOHN *et al.*, 2015).

### **Idursulfase intratecal**

Dos quinze pacientes do estudo de extensão do ensaio clínico fase I/II, cinco pacientes tiveram escores pós-basais de *General Conceptual Ability* em série: escores estabilizados em três pacientes, um paciente tornou-se não testável e um paciente experimentou declínio cognitivo (MUENZER *et al.*, 2017).

#### **6.3.4. Segurança**

##### **Idursulfase**

Em EC fase I/II, um ano de TRE foi bem tolerada. Os pacientes no grupo de dose de 0,15 mg/Kg não experimentaram reação à infusão, enquanto 6 dos 8 pacientes nos grupos de dose mais alta (0,5 e 1,5 mg/Kg) apresentaram reação à infusão. Um paciente com história de obstrução grave das vias aéreas superiores que exigia traqueostomia e ventilação noturna e oxigênio suplementar na linha de base, apresentou três episódios sérios e potencialmente fatais de dificuldade respiratória durante infusão com dose de 0,5 mg/Kg. Todos os pacientes que tiveram uma reação de infusão foram capazes de receber infusões subsequentes às quais tiveram a duração estendida para 3h, mas alguns requereram pré-medicação com anti-histamínicos e/ou corticosteroides. Não ocorreram alterações significativas na bioquímica sérica, exame de urina ou hemograma completo durante os 12 meses de TRE (MUENZER *et al.*, 2007b).

Durante o EC fase II/III conduzido por Muenzer *et al.* (2006), dois indivíduos morreram (um no grupo de tratamento semanal (1/32) e outro no placebo (1/32)) e não completaram o seguimento de um ano, porém nenhuma perda foi associada ao tratamento. Os EA mais frequentes foram: febre, dor de cabeça, tosse, faringite, infecção do trato respiratório

superior, congestão nasal, náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. A maioria dos EA foi considerada moderada em todos os grupos de tratamentos. Dentre os EA possivelmente relacionados à idursulfase, os mais comuns foram relacionados à administração do medicamento (placebo = 21/32, tratamento semanal = 22/32 ou a cada duas semanas = 22/32), sendo que a incidência foi maior entre as semanas quatro e doze e diminuiu nos três grupos posteriormente. Nenhum paciente foi excluído do estudo devido a EA relacionados à infusão (MUENZER *et al.*, 2006).

O número total de EA foi semelhante em cada grupo (placebo = 992; tratamento semanal = 1.063; tratamento quinzenal = 1163), sendo o maior número no grupo com tratamentos a cada duas semanas. Ocorreram 49 EA considerados graves em 26 pacientes durante o estudo (nove pacientes no grupo placebo com 18 eventos; oito pacientes no grupo idursulfase a cada duas semanas com 18 eventos graves; e nove pacientes no grupo semanal sofreram 13 eventos graves). Os EA graves foram considerados provavelmente ou possivelmente ligados ao medicamento (MUENZER *et al.*, 2006).

No estudo de Guigliani *et al.*, (2014), todos os 28 pacientes experimentaram pelo menos um EA, e todos, menos dois eventos, foram considerados leves ou moderados. Dos 28 pacientes, dois (7,1%) apresentaram apneia do sono grave, que não levou à interrupção da TRE, e os pacientes foram tratados com pressão positiva contínua nas vias aéreas. Os investigadores consideraram ambos eventos como não relacionados ao tratamento. Treze dos 28 pacientes (46,4%) experimentaram pelo menos um EA grave, no entanto, nenhum representou risco de morte. Dos 28 pacientes incluídos, 25 (89,3%) não perderam nenhuma infusão durante as 52 semanas de acompanhamento. Três dos 28 pacientes (10,7%) perderam uma infusão. Nove participantes (32,1%) tiveram uma a três infusões parciais durante o estudo, principalmente devido à perda de acesso venoso ou reações relacionadas à infusão. De 28 pacientes, 16 (57,1%) apresentaram pelo menos um EA relacionado a idursulfase, e um número igual experimentou pelo menos um EA associado à infusão e ao tratamento. Os eventos mais comuns considerados como possivelmente ou provavelmente relacionados ao tratamento foram pirexia, erupção cutânea, urticária e vômitos (GIUGLIANI; HWU; *et al.*, 2014).

O artigo de Muenzer *et al.*, (2011) (MUENZER; BECK; GIUGLIANI; *et al.*, 2011) com a população de HOS revelou 69 reações à infusão não graves em 33 (26,6%) pacientes com menos de seis anos de idade no início da TRE. No grupo de participantes mais velhos foram relatados 104 casos em 50 (17,4%) indivíduos. Três reações graves à infusão ocorreram em um paciente do grupo com menos de 6 anos de idade e seis reações graves à infusão ocorreram em seis pacientes do grupo  $\geq 6$  anos de idade. No grupo de  $<6$  anos de idade, 28 EA graves foram relatados em 16 pacientes (12,9%). Esses eventos incluíram 10 cirurgias planejadas e duas hospitalizações para a substituição de um dispositivo de acesso venoso infectado (n= 1), a substituição de um dispositivo de acesso venoso defeituoso (n= 1) e o tratamento das três reações à infusão graves. No grupo de  $\geq 6$  anos de idade, 92 EA graves foram relatados em 58 pacientes (20,2%). Estes eventos incluíram 20 infecções, nove procedimentos cirúrgicos e médicos, cinco relatos de insuficiência respiratória, três episódios de dificuldade respiratória, dois relatos de transtorno obstrutivo das vias aéreas, duas reações à infusão graves e 5 mortes. Sete desses eventos graves foram considerados possivelmente (n= 1) ou provavelmente (n= 6) relacionados ao tratamento medicamentoso (MUENZER; BECK; GIUGLIANI; *et al.*, 2011).

### **Beta-idursulfase**

Em pacientes com idade entre seis e 35 anos, as 24 semanas TRE com beta-idursulfase ou idursulfase foram bem tolerados na população estudada. A maioria dos EA foi considerada não relacionada com os medicamentos do estudo e consistentes com aqueles esperados. Não ocorreram EA graves durante o estudo. Com relação a reação adversa (RA) a medicamento, foram observados quatro casos em um de indivíduo (10%) no grupo beta-idursulfase 0,5 mg/Kg, três casos ocorreram em dois indivíduos (20%) no grupo beta-idursulfase 1,0 mg/Kg e 19 casos ocorreram em dois indivíduos (18,6%) no grupo idursulfase. Nestes casos, a urticária (19 casos) foi relatada com maior frequência, seguida de erupção cutânea (quatro casos), coceira (dois casos) e sibilância (um caso). Todas as RA foram leves e controlados com ajuste da taxa de infusão ou medicamentos (SOHN *et al.*, 2013).

No estudo com seis pacientes menores de seis anos de idade, foram relatados 109 EA e todos experimentaram pelo menos um evento durante as 52 semanas de TRE. Houve um EA

grave em um paciente: hospitalização por gastroenterite aguda que foi considerada como não relacionada ao medicamento. Não houve mortes ou EA potencialmente fatais. Os eventos mais frequentemente relatados foram infecções (67 casos em seis pacientes, 100%), incluindo infecção do trato respiratório superior (46 casos em seis pacientes, 100%), gastroenterite (seis casos em cinco pacientes, 83,3%), bronquite (4 casos em quatro pacientes, 66,7%), sinusite (quatro casos em quatro pacientes, 66,7%) e otite média (sete casos em três pacientes, 50%). Seguidos por problemas respiratórios, incluindo tosse (cinco casos em um paciente, 16,7%) e rinorreia (três casos em três pacientes, 50%). Erupção cutânea (três casos em um paciente, 16,7%) e urticária (cinco casos em um paciente, 16,7%) também foram relatados. Entre os 109 casos de EA, 11 (cinco casos de tosse e seis casos de urticária) ocorreram em um paciente (16,7%) e foram considerados eventos relacionados à infusão, os quais foram controlados com anti-histamínico. Esse paciente tinha história de reações relacionadas à infusão durante o TRE anterior. Não houve RA grave ao medicamento (SOHN *et al.*, 2015).

### **Idursulfase intratecal**

Sete dos 12 pacientes tratados (58,3%) receberam todas as doses programadas de idursulfase intratecal, seja pelo dispositivo ou por punção lombar. Quatro pacientes (33,3%), dois do grupo de 1 mg e dois do grupo de 30 mg, receberam cinco das seis doses programadas, e um paciente (8,3%) no grupo de 30 mg recebeu quatro das seis doses programadas. Não houve morte nem descontinuação do tratamento devido ao medicamento durante o estudo. O mau funcionamento do dispositivo de administração intratecal levou a revisão parcial, revisão cirúrgica total ou remoção em 6 de 12 (50%) pacientes tratados (MUENZER *et al.*, 2016).

A maioria dos EA foi leve a moderada. Houve seis eventos graves, em três pacientes, um em cada grupo de dose. Estes incluíram ruptura do dispositivo, deslocamento do dispositivo, complicação da inserção/orientação do dispositivo, complicação do procedimento e infecção no local do implante. Não houve evidência de aumento da gravidade ou frequência de EA com doses mais altas de idursulfase intratecal. Houve 34 EA avaliados como possivelmente/provavelmente relacionados ao medicamento. A maioria desses foi categorizado como "a ser investigado", como anormalidades na pressão arterial e da

frequência cardíaca, ou o aumento do nível de proteína no líquido cefalorraquidiano. Outros incluíram mudanças de comportamento, vômitos, náuseas, pirexia, eritema, ansiedade e síndrome do trato piramidal (MUENZER *et al.*, 2016).

Sete pacientes (58,3%) foram acometidos por quatorze EAs graves, assim categorizados porque demandaram hospitalização. Doze desses eventos foram relacionados ao dispositivo, e dois, vômitos e desidratação, ocorreram em um paciente com o dispositivo implantado antes de receber o medicamento experimental. Nenhum EA grave ocorreu em pacientes do grupo sem tratamento. Não houve alterações clinicamente significativas da linha de base na química do soro, hematologia, urinálise, composição do líquido cefalorraquidiano ou achados de ecocardiograma. Não houve diferenças importantes entre pacientes tratados e não tratados ou entre os grupos de dose de 1 mg, 10 mg ou 30 mg (MUENZER *et al.*, 2016).

Na extensão do estudo, de quinze pacientes, um interrompeu o estudo após falha do dispositivo intratecal e infecção no líquido cefalorraquidiano que se resolveu sem sequelas, e um paciente foi retirado pelo investigador devido a alterações comportamentais. De 54 EAs graves, dois foram causalmente relacionados à idursulfase intratecal (pirexia e vômitos) (MUENZER *et al.*, 2017).



#### 6.4. Resumo dos resultados

**Quadro 6.** Síntese dos principais resultados de eficácia/efetividade dos estudos incluídos no PTC\*

Desfechos	Idursulfase						Beta-idursulfase		TRE	Idursulfase intratecal
	MUENZER <i>et al.</i> , 2007b	MUENZER <i>et al.</i> , 2006	HOS	TOMANIN <i>et al.</i> , 2014	GUIUGLIANI <i>et al.</i> , 2014	ZUBER <i>et al.</i> , 2014	SOHN <i>et al.</i> , 2013a	SOHN <i>et al.</i> , 2015	CHO <i>et al.</i> , 2014	MUENZER <i>et al.</i> , 2016
<b>Desfechos de maior relevância</b>										
Sobrevida	NR	NR	Melhor com TER (13 a 15 anos)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Valvulopatia	Não houve efeito (48)	NR	NR	Resultados inconsistentes (3,3±1, 5 anos)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Desenvolvimento	NR	NR	NR	NR	Não houve melhor a com idursulfase (53)	NR	NR	Não houve efeito (53)	NR	Resultados inconsistentes
Função cognitiva	NR	NR	NR	Não houve melhor a com idursulfase (3,3±1, 5 anos)	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Continua./

**Quadro 6.** Síntese dos principais resultados de eficácia/efetividade dos estudos incluídos no PTC\*

Desfechos	Idursulfase						Beta-idursulfase		TRE	Idursulfase intratecal
	MUENZER <i>et al.</i> , 2007b	MUENZER <i>et al.</i> , 2006	HOS	TOMANNIN <i>et al.</i> , 2014	GUIUGLIANI <i>et al.</i> , 2014	ZUBER <i>et al.</i> , 2014	SOHN <i>et al.</i> , 2013a	SOHN <i>et al.</i> , 2015	CHO <i>et al.</i> , 2014	MUENZER <i>et al.</i> , 2016
<b>Desfechos de menor relevância</b>										
Teste de caminhada de seis minutos	Não houve diferença entre placebo e idursulfase (24 semanas) Houve melhora com relação à linha de base (48 semanas)	Melhor com idursulfase (53)	NR	Resultados inconsistentes (3,3±1,5 anos)	NR	NR	Beta-idursulfase melhor que idursulfase (24)	NR	NR	NR
Índice de massa ventricular esquerda	Resultados inconsistentes (48)	NR	NR	NR	NR	NR	Não houve diferença entre beta-idursulfase e idursulfase (24)	NR	NR	NR
Volume de ejeção ventricular	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Não houve diferença entre beta-idursulfase e idursulfase (24)	NR	NR	NR

Conitnua./

**Quadro 6.** Síntese dos principais resultados de eficácia/efetividade dos estudos incluídos no PTC\*

Desfechos	Idursulfase						Beta-idursulfase		TRE	Idursulfase intratecal
	MUENZER <i>et al.</i> , 2007b	MUENZER <i>et al.</i> , 2006	HOS	TOMANIN <i>et al.</i> , 2014	GUIUGLIANI <i>et al.</i> , 2014	ZUBER <i>et al.</i> , 2014	SOHN <i>et al.</i> , 2013a	SOHN <i>et al.</i> , 2015	CHO <i>et al.</i> , 2014	MUENZER <i>et al.</i> , 2016
Mobilidade articular	Resultado dos inconscientes (48)	Melhora a mobilidade de cotovelos (53)	NR	Não houve melhora com idursulfase (3,3±1,5 anos)	NR	NR	Não houve diferença entre beta-idursulfase e idursulfase. (24)	NR	NR	NR
Índice de apnéia-hipopnéia	Resultado dos inconscientes (48)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Distúrbios do sono	NR	NR	NR	Não houve melhora com idursulfase (3,3±1,5 anos)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Capacidade vital forçada (% do valor predito normal)	Não houve melhora (48)	Não houve diferença entre idursulfase e placebo (53)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Continua./

**Quadro 6.** Síntese dos principais resultados de eficácia/efetividade dos estudos incluídos no PTC\*

Desfechos	Idursulfase						Beta-idursulfase		TRE	Idursulfase intratecal
	MUENZER <i>et al.</i> , 2007b	MUENZER <i>et al.</i> , 2006	HOS	TOMANIN <i>et al.</i> , 2014	GUIUGLIANI <i>et al.</i> , 2014	ZUBER <i>et al.</i> , 2014	SOHN <i>et al.</i> , 2013a	SOHN <i>et al.</i> , 2015	CHO <i>et al.</i> , 2014	MUENZER <i>et al.</i> , 2016
Capacidade vital forçada (valor absoluto)	NR	Melhora com idursulfase (53)	NR	NR	NR	NR	Não houve diferença entre beta-idursulfase e idursulfase. Não houve melhora em nenhum grupo com relação à linha de base (24)	NR	NR	NR
Manifestações em ouvido, nariz e garganta	NR	NR	NR	Não houve melhora com idursulfase (3,3±1,5 anos)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Nível de GAG urinários/líquido cefalorraquidiano	Idursulfase melhor que placebo (24)	Melhora com idursulfase (53)	Melhora com idursulfase	Melhora com idursulfase (3,3±1,5 anos)	Melhora com idursulfase (53)	NR	Beta-idursulfase melhor que idursulfase (24)	Melhora com beta-idursulfase (53)	NR	Melhora com idursulfase intratecal (24)
Hepatomeglia	Resultados inconsistentes (48)	Melhora com idursulfase (53)	NR	Não houve efeito (3,3±1,5 anos)	Melhora com idursulfase (53)	NR	NR	NR	NR	NR

Continua./

**Quadro 6.** Síntese dos principais resultados de eficácia/efetividade dos estudos incluídos no PTC\*

Desfechos	Idursulfase						Beta-idursulfase		TRE	Idursul fase intratecal
	MUENZER <i>et al.</i> , 2007b	MUENZER <i>et al.</i> , 2006	HOS	TOMANIN <i>et al.</i> , 2014	GUIUGLIANI <i>et al.</i> , 2014	ZUBER <i>et al.</i> , 2014	SOHN <i>et al.</i> , 2013a	SOHN <i>et al.</i> , 2015	CHO <i>et al.</i> , 2014	MUENZER <i>et al.</i> , 2016
Esplenomegalia	Resultados inconsistentes (48)	Melhora com idursulfase (53)	NR	Não houve efeito (3,3±1,5 anos)	Melhora com idursulfase (53)	NR	NR	NR	NR	NR
Crescimento**	NR	NR	Melhorou com idursulfase (24)	Não alterou com idursulfase (3,3±1,5 anos)	Não alterou com idursulfase (53)	Não alterou com idursulfase (52)	NR	Não alterou com beta-idursulfase (53)	Não alterou com TRE (2 anos)	NR
Índice de massa ventricular esquerda	Resultados inconsistentes (48)	NR	NR	NR	NR	NR	Não houve diferença entre beta-idursulfase e idursulfase. Não houve melhora em nenhum grupo com relação à linha de base (24)	NR	NR	NR

Coninua./

**Quadro 6.** Síntese dos principais resultados de eficácia/efetividade dos estudos incluídos no PTC\*

Desfechos	Idursulfase						Beta-idursulfase		TRE	Idursulfase intratecal
	MUENZER <i>et al.</i> , 2007b	MUENZER <i>et al.</i> , 2006	HOS	TOMANNIN <i>et al.</i> , 2014	GUIUGLIANI <i>et al.</i> , 2014	ZUBER <i>et al.</i> , 2014	SOHN <i>et al.</i> , 2013a	SOHN <i>et al.</i> , 2015	CHO <i>et al.</i> , 2014	MUENZER <i>et al.</i> , 2016
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Não houve diferença entre beta-idursulfase e idursulfase. Não houve melhora em nenhum grupo com relação à linha de base (24)	Não houve melhora com beta-idursulfase (52)	NR	NR

Continuação.

\* Os números apresentados entre parêntesis após a descrição de cada resultado de cada estudo correspondem aos meses em que foi coletado o desfecho, a não ser onde indicado diferente. Foram considerados resultados inconsistentes aqueles assim considerados pelos autores dos relatos, bem como aqueles obtidos de amostras com grande perda de participantes e/ou quando houve benefício para alguns pacientes e piora para outros.

\*\* Indivíduos com MPS II apresentam taxa de crescimento acima do normal para a idade na primeira infância, e depois começam a apresentar taxa de crescimento muito inferior à idade, o que resulta na característica de baixa estatura. Os estudos que avaliaram o crescimento dos pacientes observaram o mesmo padrão de crescimento, não sendo possível afirmar que a TRE modificou a taxa de crescimento dos participantes.

Hunter Outcome Survey: HOS; Glicosaminoglicanos: GAG; NR: Não relatado; TRE: Terapia de reposição enzimática.

## 7. EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS

No contexto do governo da Nova Zelândia, a *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC) recomendou a incorporação de idursulfase em nível ambulatorial e hospitalar em dezembro de 2016 com os seguintes critérios (PHARMAC, 2017):

- 1) diagnóstico de síndrome de Hunter (MPS II); e
- 2) um dos seguintes:
  - 2.1) diagnóstico confirmado por demonstração de deficiência de iduronato de 2-sulfatase em glóbulos brancos por meio de um ensaio enzimático em fibroblastos de pele cultivada;
  - 2.2) detecção de uma mutação causadora de doença no gene iduronato de 2-sulfatase; e
- 3) o paciente vai passar por transplante de medula óssea nos próximos 3 meses (tratamento com idursulfase seria uma transição para o transplante); ou
- 4) paciente não exigiu ventilação invasiva a longo prazo para insuficiência respiratória antes de iniciar a TRE; e
- 5) idursulfase a ser administrada durante um total de 24 semanas (equivalente a 12 semanas pré e 12 semanas após o transplante de medula óssea) a doses não superiores a 0,5 mg/kg por semana.

O governo australiano por meio da sua agência a *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), fez uma avaliação da idursulfase para MPS II em 2007. A análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante foi rejeitada, pois a idursulfase obteve uma razão custo-efetividade incremental (RCEI) inaceitavelmente alta, sendo que ao considerar o TC6M como desfecho o custo do tratamento variou de 37.620,00 reais a 112.860,00 reais (data da cotação utilizada: 27/07/2017) por metro adicional caminhando (BANCO CENTRAL DO BRASIL - BCB, 2017). No entanto, a PBS recomendou o medicamento para o "*Life Saving Drugs Programme*" do ministério da saúde australiano que dá acesso a medicamentos caros para doenças raras (PBS, 2017).

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), avaliou a idursulfase em 2007 e não recomendou seu uso no contexto do Canadá, pois não foram demonstrados resultados clinicamente relevantes, como QV, dor, taxas de hospitalização ou os recursos necessários para o suporte domiciliar. Salienta-se que a idursulfase não consegue transpor a

barreira hematoencefálica e, portanto, não se espera que melhore as complicações neurológicas da síndrome de Hunter (CADTH, 2017).

Em 2007 a agência escocesa *Scottish Medicals Consortium* (SMC) não recomendou o uso da idursulfase para o tratamento a longo prazo de pacientes com MPS II, pois a justificativa do fabricante sobre o custo do tratamento em relação aos seus benefícios para a saúde não foi suficiente para obter aceitação pela SMC e, além disso, não foi apresentada uma análise econômica suficientemente robusta (SMC, 2017).

Não foram encontradas recomendações oficiais do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), porém no site do NICE a recomendação da SMC é citada, bem como da agência de avaliação de tecnologias em saúde do País de Gales a *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), que avaliou a Idursulfase em 2007. A recomendação da AWMSG foi pela não incorporação do medicamento no *National Health Service* (NHS) do País de Gales, devido aos dados clínicos e os resultados de custo-efetividade apresentados não serem suficientemente robustos para a recomendação do seu uso (AWMSG, 2017).



## 8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário apresentada tem por objetivo avaliar as implicações financeiras (diferenças entre os gastos atuais, chamado de “Cenário Atual”, e gastos futuros a partir de 2018, chamado de “Cenário Incorporação” da idursulfase (Elapraxe®) no planejamento dos gastos da União. Além disso, foi avaliado o impacto orçamentário do medicamento beta-idursulfase (Hunterase®) no cenário hipotético de seu registro sanitário no país.

Para ambos os medicamentos, considerou-se frasco de 3 mL de solução (2 mg/mL) e a dose de 0,5 mg/Kg semanal. Foi adotado preço médio por frasco de R\$ 5.038,32 para Elapraxe® e de R\$ 4.622,46 para Hunterase®, ambos referentes ao ano de 2017 como divulgado no site de Painel de Preços do Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão em 2017 (BRASIL, 2017a). Para o cálculo do custo total considerou-se o peso de 36,7 Kg, o que equivale ao uso de 16 frascos mensais (MUENZER *et al.*, 2006) (Quadro 7). Estabeleceu-se que não haveria fracionamento de doses e não foram imputados os valores do diluente para a infusão do medicamento.

**Quadro 7.** Custos mensal e anual do tratamento com idursulfase e beta-idursulfase considerados no estudo de impacto orçamentário.

Dose semanal: $36,7 \text{ Kg} \times 0,5 \text{ mg} = 18,35 \text{ mg}$
Número de frascos por semana: $18,35 \div 6 = 3,07$ (não compartilhamento -> 4 frascos) Número de frascos por mês: $4 \times 4 = 16$ frascos
<b>Idursulfase:</b>
Custo por frasco: R\$ 5.038,32
Custo mensal: $\text{R\$ } 5.038,32 \times 16 \text{ frascos} = \text{R\$ } 80.613,12$
Custo anual: $\text{R\$ } 80.613,12 \times 12 \text{ meses} = \text{R\$ } 967.357,44$
<b>Beta-idursulfase:</b>
Custo por frasco: R\$ 4.622,46
Custo mensal: $\text{R\$ } 4.622,46 \times 16 \text{ frascos} = \text{R\$ } 73.959,36$
Custo anual: $\text{R\$ } 73.959,36 \times 12 \text{ meses} = \text{R\$ } 887.512,32$

Para o cálculo do número de pacientes com MPS II a serem tratados com as duas TRE foi considerada a prevalência encontrada por Vieira *et al.* (2008) de 82 pacientes com MPS II no

total da população brasileira no ano de 2006. Para os anos subsequentes a 2006, foi considerada uma incidência conservadora de 1 caso a cada 170.000 homens nascidos vivos baseado no estudo de Nelson *et al.*, (2003). Foram utilizados os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o número de homens nascidos vivos na população brasileira de 2007-2015 (IBGE, 2017) (Quadro 8), para os anos subsequentes à 2015, adotou-se os mesmos valores (Quadro 9). O horizonte temporal assumido foi de cinco anos contados a partir de 2018 (BRASIL, 2012). Não foram considerados os dados de mortalidade para compor a base de cálculo, sendo somados os pacientes velhos aos novos no horizonte temporal.

**Quadro 8.** Incidência de MPS II pelo total de homens nascidos vivos por ano (2007-2015).

ANO	Total de homens nascidos vivos*	Novos pacientes com MPSII
2007	1.417.887	8.34
2008	1.435.103	8.44
2009	1.415.650	8.32
2010	1.414.313	8.31
2011	1.446.926	8.51
2012	1.448.245	8.52
2013	1.451.889	8.54
2014	1.493.634	8.78
2015	1.512.020	8.89

\*Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) 2017

**Quadro 9.** Número de pacientes tratados por ano considerado no estudo de impacto orçamentário durante o horizonte temporal de cinco anos.

ANO	Total de pacientes tratados por ano
2018	185
2019	194
2020	203
2021	212
2022	221
<b>Total acumulado</b>	<b>1015</b>

Tomando esses valores, a estimativa de impacto orçamentário, no primeiro ano de incorporação, para a idursulfase seria de R\$ 178 milhões e para a beta-idursulfase seria de R\$ 164 milhões (cenário 2), com um total em cinco anos de R\$ 981 milhões para a idursulfase e R\$ 900 milhões para a beta-idursulfase (**Quadro 10**).

**Quadro 10.** Impacto orçamentário da incorporação dos medicamentos idursulfase e beta-idursulfase em um cenário de cinco anos: 2018-2022

Ano	Idursulfase	Beta-idursulfase
2018	R\$ 178.961.126,40	R\$ 164.189.779,20
2019	R\$ 187.667.343,36	R\$ 172.177.390,08
2020	R\$ 196.373.560,32	R\$ 180.165.000,96
2021	R\$ 205.079.777,28	R\$ 188.152.611,84
2022	R\$ 213.785.994,24	R\$ 196.140.222,72
Total	R\$ 981.867.801,60	R\$ 900.825.004,80

Para a análise de sensibilidade considerou-se uma variação de 50% no peso de 36,7 Kg considerado na análise principal (Quadro 11). Considerando o peso de 18,35 Kg, a estimativa de impacto orçamentário, no primeiro ano de incorporação, para a idursulfase seria de R\$ 89 milhões e para a beta-idursulfase seria de R\$ 82 milhões, com um total em cinco anos de R\$ 490 milhões para a idursulfase e R\$ 450 milhões para a beta-idursulfase. Considerando o peso de 55,05 Kg, a estimativa de impacto orçamentário, no primeiro ano de incorporação, para a idursulfase seria de R\$ 223 milhões e para a beta-idursulfase seria de R\$ 205 milhões, com um total em cinco anos de R\$ 1 bilhão e 220 milhões para a idursulfase e R\$ 1 bilhão e 126 milhões para a beta-idursulfase.

**Quadro 11.** Custos mensal e anual dos tratamentos com idursulfase e beta-idursulfase na análise de sensibilidade do estudo de impacto orçamentário.

- **Dose semanal: 18,35 Kg x 0,5 mg = 9,175 mg**

Número de frascos por semana:  $9,175 \div 6 = 1,53$  (não compartilhamento -> 2 frascos)

Número de frascos por mês:  $2 \times 4 = 8$

**Idursulfase:**

Custo por frasco: R\$ 5.038,32

Custo mensal: R\$ 5.038,32 x 8 frascos = R\$ 40.306,56

Custo anual: R\$ 40.306,56 x 12 meses = R\$ 483.678,72

**Beta-idursulfase**

Custo por frasco: R\$ 4.622,46

Custo mensal: R\$ 4.622,46 x 8 frascos = R\$ 36.979,68

Custo anual: R\$ 36.979,68 x 12 meses = R\$ 443.756,16

- **Dose semanal: 55,05 Kg x 0,5 mg = 27,525 mg**

Número de frascos por semana:  $27,525 \div 6 = 4,60$  (não compartilhamento -> 5 frascos)

Número de frascos por mês:  $5 \times 4 = 20$

**Idursulfase:**

Custo por frasco: R\$ 5.038,32

Custo mensal: R\$ 5.038,32 x 20 frascos = R\$ 100.766,40

Custo anual: R\$ 100.766,40 x 12 meses = R\$ 1.209.196,80

**Beta-idursulfase**

Custo por frasco: R\$ 4.622,46

Custo mensal: R\$ 4.622,46 x 20 frascos = R\$ 92.449,20

Custo anual: R\$ 92.449,20 x 12 meses = R\$ 1.109.390,40

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A MPS II é uma doença rara que acomete vários sistemas corporais levando ao decréscimo da QV e da funcionalidade. A TRE com a iduronato-2-sulfatase recombinante é a única opção terapêutica disponível no momento, uma vez que as evidências sobre o transplante de medula óssea em pacientes com MPS II são escassas e a terapia gênica ainda não foi avaliada clinicamente. Atualmente, apenas a iduronato-2-sulfatase recombinante obtida por meio de culturas de células humanas, a idursulfase (Elaprase®), possui registro sanitário e pode ser comercializada no país. A beta-idursulfase (Hunterase®), enzima recombinante obtida por meio de cultura de células de ovário de hamster chinês, não possui registro sanitário no país, mas é comprada pelo governo brasileiro como demonstrado pelo Painel de Preços do Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão.

Para sumarizar as evidências sobre a eficácia, efetividade e a segurança da idursulfase e da beta-idursulfase no tratamento da MPS II foi realizada uma busca em bases de dados eletrônicas, tendo sido incluídos 11 estudos relatados em 17 publicações. Segundo a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane, os ensaios clínicos incluídos apresentaram em geral, altos risco de viés, o que pode levar a superestimação do efeito da TRE. Os estudos de coorte incluídos apresentaram, de maneira geral, alta qualidade metodológica segundo a ferramenta *Newcastle-Ottawa*.

A TRE com idursulfase mostrou-se superior a placebo nos desfechos de menor relevância: GAGs urinários, hepatomeglia, esplenomegalia e TC6M. Quanto aos desfechos de maior relevância, não foi observado benefício em relação às valvulopatias. No estudo de registro *Hunter Outcome Survey* a sobrevida mediana em pacientes tratados e não tratados foi de 33 (30,4-38,4) e 21,2 (18,2-31,5) anos, respectivamente. Na análise de regressão o tratamento com idursulfase foi relacionado à maior sobrevida (HR = 0,46; IC95%: 0,29-0,72). A beta-idursulfase foi superior a idursulfase nos desfechos de menor relevância: GAGs urinários e TC6M. O único desfecho de maior relevância avaliado foi o desenvolvimento, não sendo observado efeito da beta-idursulfase em ensaio clínico sem braço de comparação.

Quanto à segurança, os eventos mais importantes relatados tanto para idursulfase quanto para beta-idursulfase foram reações à infusão, tendo sido relatadas reações graves, como

anafilaxia. Devido a isso, o medicamento deve ser administrado por profissional habilitado e em ambiente preparado para lidar com tais eventos, especialmente nas primeiras semanas de tratamento.

Ainda não existe consenso sobre a melhor idade para iniciar a TRE. Os primeiros estudos sobre TRE incluíram pacientes com seis anos de idade ou mais. Segundo a bula, o uso de Elaprase® demonstrou ser seguro em crianças e adolescentes entre 16 meses e 18 anos de idade. Neste parecer foram incluídos dois ensaios clínicos sem comparador e três estudos observacionais que avaliaram pacientes que iniciaram o tratamento com idade inferior a seis anos. Foi observado benefício da TRE para desfechos de menor relevância, entretanto, não houve benefício quanto ao desenvolvimento, como avaliado pela ferramenta Denver II, desfecho de maior relevância de especial importância para pacientes mais novos. Esse resultado é esperado, uma vez que a TRE por via intravenosa não atua sobre o sistema nervoso central. O perfil de segurança foi semelhante ao perfil dos pacientes com mais de seis anos de idade no início da TRE.

Poucos estudos recuperados incluíram pacientes com fenótipos mais graves. Esses pacientes se beneficiam menos do tratamento pelo fato de a enzima recombinante não ultrapassar a barreira hematoencefálica, não atuando sobre o comprometimento cognitivo. Nesse sentido, a empresa produtora de Elaprase®, *Shire Human Genetic Therapies*, desenvolveu uma formulação de idursulfase para administração intratecal. Em ensaio clínico fase I/II foi observada queda no nível de GAG no líquido cefalorraquidiano em todos os 12 pacientes tratados após seis meses de TRE enquanto que nos quatro pacientes não tratados o nível manteve-se estável (MUENZER *et al.*, 2016). Na extensão do estudo avaliou-se o desenvolvimento de cinco pacientes: três pacientes apresentaram melhora, um paciente foi considerado “não avaliável” e um paciente apresentou piora (MUENZER *et al.*, 2017). O medicamento, sem nome comercial divulgado até o momento, não tem registro sanitário no FDA, EMA e Anvisa e está sendo avaliado em ensaio clínico fase II/III.

Os benefícios da TRE intravenosa e a inexistência de alternativas terapêuticas levou à incorporação da idursulfase no SUS após recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) (CONITEC, 2017). Apesar de tratar-se da baixa prevalência, o impacto orçamentário dessa incorporação é elevado devido ao alto

custo individual do tratamento, chegando a mais de um milhão de reais por ano. O impacto com o fornecimento da beta-idursulfase seria menor, e no cenário hipotético de concessão do registro deste medicamento, a negociação de preços poderá diminuir o impacto ao tesouro federal. Ressalta-se que, independentemente da enzima utilizada, é imperativo obedecer aos critérios para indicação de TRE e de interrupção do tratamento definidos pela CONITEC a fim de oferecer o tratamento aos pacientes que, segundo as evidências científicas existentes, poderão apresentar benefício, e racionalizar os custos envolvidos (CONITEC, 2017):

❖ Critérios de inclusão:

- ter diagnóstico bioquímico (atividade da IDS < 10% do limite inferior da normalidade, atividade normal de pelo menos uma outra sulfatase, e excreção urinária aumentada de glicosaminoglicanos) e/ou genético (presença de mutação patogênica no gene IDS) de MPSII

E

- apresentar a forma atenuada da MPS II (ou seja, a forma não associada à regressão neurológica)

OU

- ter diagnóstico bioquímico (atividade da IDS < 10% do limite inferior da normalidade, atividade normal de pelo menos uma outra sulfatase, e excreção urinária aumentada de glicosaminoglicanos) e/ou genético (presença de mutação patogênica no gene IDS) de MPSII

E

- ter sido diagnosticado em idade < 12 meses.

❖ Critérios de exclusão:

- apresentar manifestações clínicas compatíveis com a forma grave da doença (ou seja, a forma associada à regressão neurológica)

❖ Critérios de interrupção do tratamento (interromper na presença de pelo menos um dos abaixo citados):

- desenvolvimento de regressão neurológica (perda de funções adquiridas) durante a vigência do tratamento
- ausência de benefício clínico associado ao tratamento (considerar o período de 12 meses após o início das infusões; a presença pelo menos um dos itens a seguir é evidência de benefício clínico):
  - a) redução da excreção urinária de GAGs (pelo menos 50%);
  - b) redução da hepatomegalia;
  - c) redução da esplenomegalia;
  - d) melhora da qualidade de vida, aferida por questionários.
- falta de adesão ao tratamento (não realização, sem justificativas, de <50% das infusões previstas em um ano, ou <50% das avaliações laboratoriais solicitadas em um ano, ou não comparecimento a >50% das consultas previstas em um ano).
- apresentar reação grave ao medicamento, a critério do médico assistente.



## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA, Bulário Eletrônico 2013. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp#](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#)>. Acessado em: 13 nov. 2017.

ALL WALES MEDICINES STRATEGY GROUP (AWMSG). Disponível em: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/162>. Acessado em: 13 nov. 2017

BAEHNER, F. et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *Journal of inherited metabolic disease*, v. 28, n. 6, p. 1011–1017, 2005.

BRADY, R. O. Enzyme replacement for lysosomal diseases. *Annual review of medicine*, v. 57, p. 283–296, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BOY, R.; SCHWART, I. V. D. As doenças lisossômicas e o tratamento das Mucopolissacaridoses. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, Rio de Janeiro, v. 10, p. 61-72, 2011. Suplemento 2.

BURTON, B. K.; JEGO, V.; JONES, S. A. Survival in idursulfase-treated and untreated patients with MPS II: Data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Molecular genetics and metabolism*, v. 117, n. 2, p. S31, fev. 2017.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). Disponível em: <https://www.cadth.ca/idursulfase-6>. Acessado em: 13 nov. 2017.

CHO, S. Y. *et al.* Impact of enzyme replacement therapy on linear growth in Korean patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Journal of Korean medical science*, v. 29, n. 2, p. 254–260, fev. 2014.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS – CONITEC. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relat%C3%B3rio\\_idursulfase\\_MPSII\\_CP.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relat%C3%B3rio_idursulfase_MPSII_CP.pdf). Acessado em 30 de outubro de 2017.

European Medicines Agency - Find medicine - Elapraxe. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000700/human\\_med\\_000757.jsp&mid=WCOb01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000700/human_med_000757.jsp&mid=WCOb01ac058001d124)>. Acesso em: 7 ago. 2017.

Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. [S.d.]. Disponível em: <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>>. Acesso em: 7 ago. 2017.

FRISO, A. *et al.* Gene therapy of Hunter syndrome: evaluation of the efficiency of muscle electro gene transfer for the production and release of recombinant iduronate-2-sulfatase (IDS). *Biochimica et biophysica acta*, v. 1782, n. 10, p. 574–580, out. 2008.

GIUGLIANI, R. *et al.* A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4–7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, v. 16, n. 6, p. 435–441, 2013.

GIUGLIANI, R.; HWU, W.-L.; *et al.* A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4-7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, v. 16, n. 6, p. 435–441, jun. 2014.

GIUGLIANI, R.; VILLARREAL, M. L. S.; *et al.* Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. *Genetics and molecular biology*, v. 37, n. 2, p. 315–329, jun. 2014.

GREEN CROSS. Disponível em: <[http://www.globalgreencross.com/product/list\\_detail?p\\_idx=36](http://www.globalgreencross.com/product/list_detail?p_idx=36)>. Acesso em: 9 ago. 2017.

GRUPO DE TRABAJO DE ENFERMEADES POCO FRECUENTES. [Guideline for diagnosis, follow-up and treatment of mucopolysaccharidoses type II or Hunter disease]. *Archivos argentinos de pediatría*, v. 109, n. 2, p. 175–181, abr. 2011.

GUFFON, N. *et al.* Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: outcome after 7 to 17 years. *The Journal of pediatrics*, v. 154, n. 5, p. 733–737, maio 2009.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2011.

*Human Gene Mutation Database – HGMD*. Disponível em: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>. Acessado em: 24 de out. de 2017.

HUNTER, C. A Rare Disease in Two Brothers. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, v. 10, n. Sect Study Dis Child, p. 104–116, 1917.

Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI. Disponível em: <<https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController>>. Acesso em: 13 nov. 2017.

JONES, S. A. *et al.* The effect of idursulfase on growth in patients with Hunter syndrome: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Molecular genetics and metabolism*, v. 109, n. 1, p. 41–48, maio 2013.

JURECKA, A. *et al.* Mucopolysaccharidosis type II in females and response to enzyme replacement therapy. *American journal of medical genetics. Part A*, v. 158A, n. 2, p. 450–454, fev. 2012.

LIN, H.-Y. *et al.* Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. *American journal of medical genetics. Part A*, v. 149A, n. 5, p. 960–964, maio 2009.

KAKKIS, E. D. *et al.* Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *The New England journal of medicine*, v. 344, n. 3, p. 182–188, 18 jan. 2001.

Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. Painel de Preços. Disponível em: <<http://paineldeprecos.planejamento.gov.br/PainelMateriais.html>>. Acesso em: 7 ago. 2017.

MUENZER, J. *et al.* A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, v. 8, n. 8, p. 465–473, ago. 2006.

MUENZER, J. *et al.* A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Molecular genetics and metabolism*, v. 90, n. 3, p. 329–337, mar. 2007.

MUENZER, J.; BECK, M.; GIUGLIANI, R.; *et al.* Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children younger than 6 years: results from the Hunter Outcome Survey. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, v. 13, n. 2, p. 102–109, fev. 2011.

MUENZER, J.; BECK, M.; ENG, C. M.; *et al.* Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, v. 13, n. 2, p. 95–101, fev. 2011.

MUENZER, J.; BODAMER, O.; *et al.* The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome—an expert panel consensus. *European journal of pediatrics*, v. 171, n. 1, p. 181–188, 2011.

MUENZER, J. *et al.* A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, v. 18, n. 1, p. 73–81, jan. 2016.

MUENZER, J. *et al.* A long-term extension study evaluating intrathecal idursulfase-IT in children with Hunter syndrome and cognitive impairment. *Molecular genetics and metabolism*, v. 120, n. 1-2, p. S99–S100, 2017.

NELSON, J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Human genetics*, v. 101, n. 3, p. 355–358, dez. 1997.

NELSON, J. *et al.* Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *American journal of medical genetics. Part A*, v. 123A, n. 3, p. 310–313, 15 dez. 2003.

PHARMACEUTICAL BENEFITS SCHEME (PBS). Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-11/pbac-psd-idursulfase-rhu-nov07>. Acessado em 30 de setembro de 2017.

PHARMACEUTICAL MANAGEMENT AGENCY (PHARMAC). Disponível em: <https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2016-11-11-enzyme-replacement/>. Acessado em 30 de setembro de 2017.

OKUYAMA, T. *et al.* Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Molecular genetics and metabolism*, v. 99, n. 1, p. 18–25, jan. 2010.

SCARPA, M. *et al.* Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet journal of rare diseases*, v. 6, p. 72, 7 nov. 2011.

SCHWARTZ, I. V. D. *et al.* A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta paediatrica*, v. 96, n. 455, p. 63–70, abr. 2007.

SCHWARTZ, N. B.; DOMOWICZ, M. S. Chemistry and function of glycosaminoglycans in the nervous system. *Advances in neurobiology*, v. 9, p. 89–115, 2014.

Scottish Medicals Consortium (SMC). Disponível em: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/391\\_07\\_idursulfase\\_2mg\\_ml\\_concentrate\\_\\_Elaprase\\_/idursulfase\\_2mg\\_ml\\_concentrate\\_for\\_solution\\_for\\_infusion\\_\\_Elaprase\\_](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/391_07_idursulfase_2mg_ml_concentrate__Elaprase_/idursulfase_2mg_ml_concentrate_for_solution_for_infusion__Elaprase_). Acessado em: 30 de setembro de 2017.

Shire. *Intrathecal Idursulfase - press release*. Disponível em: <<https://www.shire.com/~media/shire/shireglobal/shirecom/pdf/newsroom/2015/january/20150126-fast-track-press-release.pdf?la=en>>. Acessado em: 24 out. 2017.

SIGTAP - *Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS*. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 3 ago. 2017.

SOHN, Y. B. *et al.* Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet journal of rare diseases*, v. 8, p. 42, 18 mar. 2013.

SOHN, Y. B. *et al.* Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6 years with Hunter syndrome. *Molecular genetics and metabolism*, v. 114, n. 2, p. 156–160, 2015.

TAJIMA G, SAKURA N, KOSUGA M, OKUYAMA T, KOBAYASHI M. Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings. *Mol Genet Metab*, v. 108, p. 172–177, 2013.

TOMANIN, R. *et al.* Clinical efficacy of enzyme replacement therapy in paediatric Hunter patients, an independent study of 3.5 years. *Orphanet journal of rare diseases*, v. 9, p. 129, 18 set. 2014.

TRAN, M. C.; LAM, J. M. Cutaneous Manifestations of Mucopolysaccharidoses. *Pediatric dermatology*, v. 33, n. 6, p. 594–601, nov. 2016.

VIEIRA, T. *et al.* Mucopolysaccharidoses in Brazil: What happens from birth to biochemical diagnosis? *American journal of medical genetics. Part A*, v. 146A, n. 13, p. 1741–1747, 2008.

WELLS *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Acessado em 30 de setembro de 2017.

ŽUBER, Z. *et al.* The effect of recombinant human iduronate-2-sulfatase (Idursulfase) on growth in young patients with mucopolysaccharidosis type II. *PLOS One*, v. 9, n. 1, p. e85074, 13 jan. 2014.