

## **PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO**

**PTC 08/2018**

**Eficácia, efetividade, segurança e estimativa simplificada  
de impacto orçamentário de laronidase para  
mucopolissacaridose I**

**Efficacy, effectiveness, safety and simplified estimate  
of budgetary impact of laronidase for  
Mucopolysaccharidosis I**

**Eficacia, efectividad, seguridad y estimación simplificada  
de impacto presupuestario de laronidasa for  
mucopolisacaridasa I**

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.ccates.org.br>

*Elaboração:*

Grazielle Machado  
CCATES/UFMG

Vinícius de Andrade Oliveira  
CCATES/UFMG

Isabela Maia Diniz  
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



## **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:** Laronidase 2,9 mg/5mL solução injetável

**Indicação:** Terapia de reposição enzimática em pacientes com as formas Hurler e Hurler-Scheie da doença Mucopolissacaridose tipo I (MPSI) e pacientes com a forma Scheie que apresentam sintomas moderados a graves.

**Caracterização da tecnologia:** A Laronidase é uma enzima exógena que é absorvida pelos lisossomos, responsável pelo catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAGS). A posologia recomendada é de 0,58 mg/kg (100 UI/kg) de peso corporal administrada uma vez por semana como infusão intravenosa durante três a quatro horas.

**Pergunta:** O uso da laronidase é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com MPS tipo I?

**Busca e análise de evidências científicas:** Foram pesquisadas as bases de dados The Cochrane Library, Medline (via Pubmed), LILACS e EMBASE. Também se buscou por avaliações de tecnologias em saúde (ATS) e guias terapêuticos em websites da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e de agências internacionais. Revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados randomizados, estudos observacionais e estudos econômicos que comparam a eficácia, efetividade e segurança da Laronidase com outras alternativas, inclusive placebo, foram incluídos. Após a realização da busca nas bases de dados, foram recuperados 1107 artigos (incluindo duplicatas). Três revisores independentes selecionaram 45 publicações para leitura na íntegra e, desses, apenas 7 estudos foram incluídos.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Foram incluídas quatro revisões sistemáticas, um ensaio clínico randomizado, e duas coortes, uma prospectiva e outra histórica. Entre os desfechos considerados de maior relevância verificou-se benefício para funções respiratórias. Entre os de menor relevância, teste de caminhada de seis minutos, índice de apneia, excreção de GAGS e hepatomegalia, apresentaram resultados favoráveis para laronidase. Quanto ao perfil de segurança, foram observados eventos adversos, sendo mais comuns reações leves e relacionadas à infusão. Entre as limitações dos estudos encontram-se o pequeno número de pacientes, o tempo de acompanhamento e a avaliação principalmente de desfechos

intermediários. No ECR houve um financiamento parcial do fabricante do medicamento

**Análise de impacto orçamentário:** O custo do tratamento mensal foi calculado considerando-se as doses recomendadas pela bula do medicamento fornecida pelo fabricante durante o processo de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação do Mercado Farmacêutico, também da ANVISA. A estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de laronidase no Sistema Único de Saúde está entre R\$ 59.038.054,40 a R\$ 74.365.242,60 no primeiro ano de incorporação.

**Recomendação:** Recomenda-se que a incorporação da laronidase seja acompanhada do monitoramento da efetividade clínica da tecnologia, implementação de difusão de procedimentos diagnósticos que possibilitem o diagnóstico precoce e a avaliação do transplante de células-tronco hematopoiéticas para os pacientes com fenótipos mais graves.

## ABSTRACT

**Technology:** Laronidase 2.9 mg / 5mL solution for injection

**Indication:** Enzyme replacement therapy in patients with the Hurler and Hurler-Scheie forms of Mucopolysaccharidosis type I (MPSI) and Scheie patients with moderate to severe symptoms.

**Characterization of the technology:** Laronidase is an exogenous enzyme that is absorbed by lysosomes, responsável for the catabolismo of glycosaminoglycans (GAGS). The recommended dosage is 0.58 mg / kg (100 IU / kg) body weight administered once a week as an intravenous infusion over three to four hours.

**Question:** Is the use of laronidase effective and safe for the treatment of patients with MPS type I?

**Search and analysis of scientific evidence:** The databases Cochrane Library, Medline (via Pubmed), LILACS and EMBASE were searched. We also searched for health technology evaluations (ATS) and therapeutic guides on websites of the National Commission for the Incorporation of Technologies in SUS (CONITEC) and international agencies. Systematic reviews, randomized controlled clinical trials, observational studies, and economic studies comparing the efficacy, safety and efficacy of Laronidase with other alternatives, including placebo, have been included. After the search in the databases, 1107 articles were retrieved (including duplicates). Three independent reviewers selected 45 full-text publications, of which only 7 studies were included.

**Summary of results of selected studies:** Four systematic reviews, one randomized clinical trial, and two cohorts, one prospective and one historical, were included. Among the most relevant outcomes, there was a benefit for respiratory functions and adverse events, with mild and infusion-related reactions being more common. Among those of lesser importance, six-minute walk test, apnea index, GAGS excretion and hepatomegaly, presented favorable results for laronidase. Among the limitations of the studies are the small number of patients, the time of follow-up and the evaluation mainly of intermediate outcomes. In ECR there was partial financing from the manufacturer of the drug

**Budgetary impact analysis:** The cost of the monthly treatment was calculated considering the doses recommended by the package leaflet provided by the

manufacturer during the product registration process at the National Sanitary Surveillance Agency (ANVISA) and the Maximum Sale Price to the Government of Regulatory Chamber of the Pharmaceutical Market, also of ANVISA. The estimated budgetary impact of the incorporation of laronidase into the Unified Health System is between R \$ 59,038,054.40 and R \$ 74,365,242.60 in the first year of incorporation.

**Recommendation:** It is recommended that the incorporation of laronidase be accompanied by the monitoring of the clinical effectiveness of the technology, implementation of diffusion of diagnostic procedures that allow the early diagnosis and evaluation of hematopoietic stem cell transplantation for patients with more severe phenotypes.

## RESÚMEN

**Tecnología:** Laronidasa 2,9 mg / 5mL solución inyectable

**Indicación:** Terapia de reposición enzimática en pacientes con las formas Hurler y Hurler-Scheie de la enfermedad Mucopolisacaridasa tipo I (MPSI) y pacientes con la forma Scheie que presentan síntomas moderados a graves.

**Caracterización de la tecnología:** La Laronidasa es una enzima exógena que es absorbida por los lisosomas, responsable del catabolismo de los glicosaminoglicanos (GAGS). La dosis recomendada es de 0,58 mg / kg (100 UI / kg) de peso corporal administrada una vez por semana como infusión intravenosa durante tres a cuatro horas.

Pregunta: ¿El uso de la laronidasa es eficaz y seguro para el tratamiento de pacientes con MPS tipo I?

**Investigación y análisis de evidencias científicas:** Se investigaron las bases de datos The Cochrane Library, Medline (vía Pubmed), LILACS y EMBASE. También se buscó por evaluaciones de tecnologías en salud (ATS) y guías terapéuticas en websites de la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el SUS (CONITEC) y de agencias internacionales. Se incluyeron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales y estudios económicos que comparan la eficacia, efectividad y seguridad de Laronidasa con otras alternativas, incluido el placebo. Después de la realización de la búsqueda en las bases de datos, se recuperaron 1107 artículos (incluyendo duplicados). Tres revisores independientes seleccionaron 45 publicaciones para lectura íntegra, de los cuales sólo 7 estudios fueron incluidos.

**Resumen de los resultados de los estudios seleccionados:** Se incluyeron cuatro revisiones sistemáticas, un ensayo clínico aleatorizado, y dos cohortes, una prospectiva y otra histórica. Entre los resultados considerados de mayor relevancia se verificó beneficio para funciones respiratorias y eventos adversos, siendo más comunes reacciones leves y relacionadas a la infusión. Entre los de menor relevancia, prueba de caminata de seis minutos, índice de apnea, excreción de GAGS y hepatomegalia, presentaron resultados favorables para laronidasa. Entre las limitaciones de los

estudios se encuentran el pequeño número de pacientes, el tiempo de seguimiento y la evaluación principalmente de resultados intermedios. En el ECR hubo una financiación parcial del fabricante del medicamento

**Análisis del impacto presupuestario:** El costo del tratamiento mensual fue calculado considerando las dosis recomendadas por el bula del medicamento suministrado por el fabricante durante el proceso de registro del producto en la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) y el Precio Máximo de Venta al Gobierno de la República Cámara de Regulación del Mercado Farmacéutico, también de la ANVISA. La estimación de impacto presupuestario resultante de la incorporación de laronidasa en el Sistema Único de Salud está entre R \$ 59.038.054,40 a R \$ 74.365.242,60 en el primer año de incorporación.

**Recomendación:** Se recomienda que la incorporación de la laronidasa sea acompañada del monitoreo de la efectividad clínica de la tecnología, implementación de difusión de procedimientos diagnósticos que posibiliten el diagnóstico precoz y la evaluación del trasplante de células madre hematopoyéticas para los pacientes con fenotipos más graves.

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ANCOVA</b>	Análise de Covariância
<b>ANOVA</b>	Análise de Variância
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>ATS</b>	Avaliações de Tecnologias em Saúde
<b>AUnETS</b>	<i>Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias</i>
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CDR</b>	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
<b>CMED</b>	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
<b>CCATES</b>	Centro Colaborador do SUS
<b>CEDAC</b>	<i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i>
<b>CONITEC</b>	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
<b>ECR</b>	Ensaio Clínico Randomizado
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FVC</b>	<i>Forced Expiratory Volume</i>
<b>GAGs</b>	Glicosaminoglicanos
<b>GRADE</b>	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
<b>IAH</b>	Índice de Apneia-Hipoapneia
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IC</b>	Insuficiência Cardíaca
<b>Kg</b>	Kilograma
<b>Mg</b>	Miligramma
<b>MPS</b>	Mucopolissacaridose

<b>NHS</b>	<i>National Healthcare Service</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>PTC</b>	Pareceres técnico-científicos
<b>REBRATS</b>	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde
<b>RS</b>	Revisão Sistemática
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TCTH</b>	Transplante de Células Tronco Hematopoéticas
<b>TC6M</b>	Teste de Caminhada de 6 Minutos
<b>TRE</b>	Terapia de Reposição Enzimática
<b>TRS</b>	Trato Respiratório Superior
<b>UI</b>	Unidades internacionais

## SUMÁRIO

<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>	9
Índice de Apneia-Hipoapneia	9
<b>1. CONTEXTO</b>	13
<b>2. CONDIÇÃO CLÍNICA</b>	14
2.1 Epidemiologia da condição clínica	16
2.2 Diagnóstico	17
2.3 Tratamento recomendado	18
2.3.1 Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)	19
2.3.2 Terapia de Reposição Enzimática (TRE)	20
<b>3. A TECNOLOGIA</b>	21
3.1 Biotecnologia	21
3.2 Aspectos farmacotécnicos, farmacodinâmicos e farmacocinéticos	21
3.3 Registro sanitário de medicamentos para doenças raras	22
3.4 Custo do tratamento	23
<b>4. ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS</b>	26
4.1 Bases de Dados e Estratégia de Busca	26
4.2 Critérios de inclusão e seleção dos estudos	28
4.3 Avaliação da qualidade da evidência	29
<b>5. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS</b>	32
5.1 Análise dos desfechos de maior relevância	34
5.1.1 Qualidade de Vida	36
5.1.2 Manifestações cardiológicas (valvulopatias, índice de massa ventricular esquerda)	36
5.1.3 Função Respiratória (avaliada por testes de função pulmonar)	37
5.1.4 Eventos adversos	37
5.1.5 Doença ocular e/ou auditiva	38
5.2 Análise dos desfechos de menor relevância	38
5.2.1 Teste de caminhada dos 6 minutos	39
5.2.2 Índice de Apneia-Hipoapneia (IAH)	40
5.2.3 Excreção de GAGs urinários	41
5.2.4 Hepatomegalia	41
5.2.5 Crescimento e estado nutricional (altura e velocidade de crescimento)	42
<b>6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO</b>	42
<b>7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS</b>	43



<b>8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO</b>	44
<b>9. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	46
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	49

## 1. CONTEXTO

Em 2017, o Conselho Nacional de Justiça solicitou ao Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) a elaboração de parecer técnico-científico sobre a terapia de reposição enzimática (TRE) com laronidase em pacientes com MPS tipo I como 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. CONDIÇÃO CLÍNICA**

Os mucopolissacarídeos, mais comumente denominados glicosaminoglicanos (GAGS), são componentes essenciais do tecido conjuntivo, fornecendo suporte estrutural, além de estarem envolvidos na regulação e comunicação celular. Esses açúcares são compostos por resíduos altamente sulfatados, ácido urônico e hexosamina, combinados em unidades repetitivas que estão ligadas a proteínas nucleares específicas em macromoléculas complexas chamadas proteoglicanos. Os lisossomos são as organelas celulares que estão envolvidas na degradação desses compostos. O processo de degradação requer várias hidrolases ácidas. A deficiência de qualquer uma dessas hidrolases resulta em um estado de doença específico denominado mucopolissacaridose (MPS). São conhecidos sete tipos básicos, com seus subtipos, porém aos poucos novos erros bioquímicos são descobertos, definindo novas formas de MPS (DORNELLES et al., 2014; JAMESON, JONES & REMMINGTON, 2016).

A mucopolissacaridose tipo I (MPS I) foi descrita por Gertrudes Hurler em 1919, e resulta de mutações no gene que codifica a enzima lisossomal  $\alpha$ -L-iduronidase (IDUA; glicosaminoglicano Al-iduronohydrolase, OMIM 252800). Essa enzima é responsável por clivar resíduos dos GAGS heparan sulfato e dermatan sulfato, e sua deficiência leva à acumulação lisossômica progressiva desses compostos nos tecidos (GIUGLIANI, 2012; OU, PRZYBILLA & WHITLEY, 2017). O acúmulo de GAGS afeta vários sistemas e órgãos do corpo, principalmente o sistema respiratório, nervoso, musculoesquelético, gastrointestinal (baço e fígado) e cardiovascular (DORNELLES et al., 2014; KAKKIS et al., 2001; NEUFELD & MUENZER, 2014).

As manifestações clínicas de MPS I são extremamente heterogêneas, com sintomas que evoluem desde manifestações muito leves de desenvolvimento tardio, sem distúrbios cognitivos e expectativa de vida elevada, até casos muito graves de início precoce, rapidamente progressivo, com degeneração neural e desenvolvimento de incapacidades, geralmente manifestadas na primeira década de vida, passando por um

nível intermediário de gravidade (DUALIBI et al., 2016). A MPS I, por possuir um amplo espectro de gravidade clínica, pode ser dividida em três formas: síndrome de Hurler, síndrome de Hurler-Scheie e síndrome de Scheie (KAKKIS et al., 2001). Essas formas se diferem de acordo com a existência ou não de comprometimento neurológico, baseado na velocidade de progressão da doença e na gravidade com que os órgãos são acometidos. (NEUFELD & MUENZER, 2014; WRAITH et al., 2007). Essa diferença de gravidade ocorre principalmente devido ao efeito de várias mutações, permitindo em alguns casos atividade residual da enzima (KAKKIS et al., 2001). A correlação genótipo / fenótipo de MPS I não é bem estabelecido. Até a data, a avaliação do fenótipo é geralmente baseada em sinais e sintomas clínicos, e as mutações estudadas não podem prever as formas clínicas da doença (OU, PRZYBILLA & WHITLEY, 2017; PASTORES et al., 2007). Dependendo da gravidade e da taxa de progressão da doença, o paciente pode viver uma vida normal (PÉREZ-LÓPEZ et al., 2017).

A doença pode envolver sistemas respiratórios nervosos, esqueléticos, digestivos, cardíacos, membros superiores e inferiores, apresentando diferentes níveis de gravidade de maneira independente. Em relação aos achados otorrinolaringológicos, os sintomas mais frequentes incluem perda auditiva, otorreia, otite recorrente, hipertrofia de amígdalas e adenoides, rinosinusite recorrente, distúrbios da fala, ronco, respiração oral e obstrução nasal. A síndrome de apneia e hipopneia obstrutiva do sono é frequentemente diagnosticada em pacientes com MPS I. Fatores obstrutivos e restritivos, como redução do volume torácico (alterações musculoesqueléticas), restrição do movimento diafragmático por hepatoesplenomegalia, presença de atelectasia secundária à redução do volume pulmonar, deposição de GAGs no tecido intersticial pulmonar, estenose traqueal, hipertrofia de adenoides e amígdalas, macroglossia, pescoço curto, epiglote espessada de alta posição, presença de mucosa nasal abundante e abertura limitada da boca são responsáveis principalmente, pelas doenças respiratórias. A perda auditiva também é comum em pacientes com MPS I (DUALIBI et al., 2016).

A síndrome de Hurler é a forma mais grave da doença, cujos pacientes apresentam

atraso no desenvolvimento cognitivo, opacidade da córnea, obstrução das vias aéreas, otite média, rinorreia, hepatoesplenomegalia e doença cardíaca, restrição grave das articulações e ainda apresentam características faciais brutas. O diagnóstico é geralmente realizado até dois anos de idade e a expectativa de vida chega a apenas dez anos (KAKKIS et al., 2001; SOLIMAN et al., 2007). A síndrome de Hurler-Scheie é conhecida como a forma moderada ou intermediária da doença. As manifestações clínicas costumam se manifestar entre três e oito anos de idade. A maioria dos pacientes apresenta inteligência normal e a expectativa de vida atinge a adolescência, podendo chegar nos vinte anos de idade (KAKKIS et al., 2001; PASTORES et al., 2007). A síndrome de Scheie é forma mais atenuada da MPS I. Esses pacientes geralmente apresentam as primeiras manifestações sintomáticas entre os cinco e quinze anos de idade. A progressão é lenta, com a presença de problemas ortopédicos e pouca ou nenhuma redução da altura, assim como da expectativa de vida (PASTORES et al., 2007). Em alguns casos, os pacientes apresentam quadros mistos das formas citadas. Dessa forma, cada fenótipo é considerado um espectro contínuo de uma mesma doença (MOORE et al., 2008).

## **2.1 Epidemiologia da condição clínica**

As mucopolissacaridoses se manifestam principalmente nos primeiros anos de vida, podendo ocorrer também durante a infância nas formas mais leves. A MPS I é uma doença rara, de origem autossômica recessiva e possui incidência de 0,69 a 1,66 casos por 100.000 pessoas (DORNELLES et al., 2014; NEUFELD & MUENZER, 2014). De acordo com estudos internacionais, o fenótipo mais grave (Hurler) é o mais frequente no mundo, apresentando incidência de 1:100.000 nascidos vivos (BAEHNER et al., 2005; DORNELLES et al., 2014; JURECKA et al., 2014; MEIKLE, 1999; MOORE et al., 2008; NELSON; 1997), enquanto que, Muñoz-rojas et al. (2011) sugerem que o fenótipo atenuado (Scheie) é o mais prevalente na América Latina. No Brasil, no ano de 2010, foram registrados 82 casos de pacientes com MPS I. Entre 2004 e 2013 a Rede MPS Brasil cadastrou 197 pacientes com MPS I. Em 2008 foram identificados 68 pacientes

brasileiros vivos com MPS I e, com isso, estimou-se a prevalência mínima de 1 / 2.700.000 habitantes dessa doença no país (BOY et al., 2011; D'ACO et al., 2012; FEDERHEN et al., 2015).

## **2.2 Diagnóstico**

O diagnóstico é realizado por meio do exame urinário, onde são avaliadas as dosagens dos GAGS dermatan e heparan sulfato, bem como da medição do nível de atividade enzimática no sangue de células cutâneas (GIUGLIANI et al., 2010a). Embora a identificação dos tipos predominantes de GAGs excretados na urina forneça informações adicionais importantes sobre o tipo MPS mais provável, o diagnóstico final é baseado na identificação da deficiência enzimática específica. Isto pode ser conseguido por meio de análise utilizando fibroblastos cultivados, leucócitos de sangue de plasma ou de sangue periférico (GIUGLIANI, 2012).

A identificação da mutação genética não é necessária para o diagnóstico, mas pode ser útil para a predição do fenótipo e para a identificação dos portadores. O diagnóstico pré-natal para MPS é possível antes mesmo da manifestação das deficiências enzimáticas, uma vez que o aumento de GAGs pode ser detectado no líquido amniótico de fetos afetados. No entanto, este método geralmente não é confiável e não é aplicável a todos as MPS. Atualmente o diagnóstico pré-natal é mais preciso, podendo-se utilizar células do líquido amniótico ou o sangue do cordão umbilical para medir a atividade enzimática. A análise molecular também pode ser útil para fornecer resultados mais rápidos, principalmente em famílias onde uma mutação já foi identificada anteriormente em outro membro (GIUGLIANI, 2012).

Há evidências de que o armazenamento de GAGs se inicia muito cedo nas crianças, e que esse acúmulo desencadeia uma cascata de eventos patogênicos que, uma vez iniciado, é de difícil reversão. Dessa forma, o diagnóstico e tratamento precoce podem trazer um melhor resultado para pacientes com MPS I (GIUGLIANI, 2012). Infelizmente, o diagnóstico precoce e, portanto, o início do tratamento, é limitada por vários fatores,

incluindo a raridade da doença, a grande variabilidade dos cursos de apresentação e doença clínica, e a natureza não específica de algumas das primeiras manifestações da doença. Como acontece com outras doenças genéticas raras, o diagnóstico da MPS I é prejudicado por uma falta geral de familiaridade dos médicos com seus sintomas e curso (BECK et al., 2014).

### **2.3 Tratamento recomendado**

Historicamente, o tratamento de MPS I foi restrito aos cuidados paliativos e intervenções baseados em sintomas, incluindo a cirurgia (por exemplo, adenoamigdalectomias, reparação de hérnias, derivação ventrículo, substituição da válvula cardíaca e descompressão da coluna vertebral); terapia ocupacional e de fala; suporte respiratório; aparelhos auditivos; e medicamentos para a dor e distúrbios gastrointestinais (BECK et al., 2014). Embora as tentativas de tratamento das mucopolissacaridoses tenham sido feitas no passado a partir da plasmaferese e suplementação de vitamina A, desde 1981 a primeira abordagem terapêutica que provou trazer benefícios foi o transplante de medula óssea, também denominado transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Quando bem sucedido, é um procedimento one-time que pode prolongar a sobrevivência, preservar a função cognitiva, e reduzir algumas características somáticas da doença (BECK et al., 2014; GIUGLIANI, 2012).

Outro avanço no tratamento da MPS I foi o desenvolvimento das terapias de reposição enzimática (TRE) com Laronidase, sendo a opção de tratamento primário para as formas mais leves ou intermediárias da doença (BECK et al., 2014). Embora a TRE não ofereça uma cura completa, a administração intravenosa semanal de uma enzima recombinante semelhante à perdida traz benefícios mensuráveis e sustentáveis aos pacientes afetados (GIUGLIANI, 2012).

A TRE, isoladamente ou em combinação com o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), é o principal suporte do tratamento. Este é o regime de

tratamento preferido, pois o transplante fornece uma fonte endógena da enzima em deficiência, evitando a necessidade da TRE e preserva a cognição. As crianças geralmente recebem laronidase entre o diagnóstico e o transplante, de modo a maximizar a condição de pré-transplante para, com isso, reduzir os riscos de morbidade e mortalidade pós-transplante. A laronidase é então continuada durante o condicionamento e até o enxerto do dador ter ocorrido. (JAMESON, JONES & REMMINGTON, 2016).

É importante salientar a necessidade de uma equipe multidisciplinar envolvida no tratamento dos pacientes com MPS I, incluindo profissionais das áreas de cardiologia, pneumologia, gastroenterologia, neurologia, otorrinolaringologia, oftalmologia, ortopedia, fisioterapia e odontologia, uma vez que a doença traz complicações em diversos sistemas funcionais do corpo humano, e atualmente não existe nenhum tratamento plenamente curativo para a doença (MUENZER, WRAITH & CLARKE, 2009; NEUFELD & MUENZER, 2014; PASTORES et al., 2007)

### **2.3.1 Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)**

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma das abordagens disponíveis para o tratamento da MPS I. O transplante baseia-se na substituição das células hematopoiéticas do paciente por células de um doador, as quais possuem capacidade de produzir e liberar enzimas em quantidades normais para que sejam distribuídas e captadas pelas células de todos os órgãos (BECK, 2009). A substituição das células de medula óssea de um paciente por células doadoras com maior atividade enzimática promove uma diminuição das GAGS urinárias, redução dos volumes de fígado e baço e melhoria nos parâmetros respiratórios e cardíacos em alguns tipos de MPS, sendo atualmente a principal indicação para a forma grave da MPS I, uma vez que a laronidase não atravessa a barreira hematoencefálica (GIUGLIANI, 2012).

A terapia por TCTH é indicada principalmente para pacientes até dois anos de idade com quociente de inteligência (QI) acima de 70 (MUENZER, WRAITH & CLARKE, 2009;

GIUGLIANI et al., 2010b). Nesses casos, quando o TCTH é realizado antes dos dois anos de idade, as células doadoras poderiam migrar para o SNC e produzir alguma enzima localmente, evitando assim o declínio cognitivo (GIUGLIANI, 2012; WYNN et al., 2009). O TCTH tem se mostrado como um tratamento bem-sucedido para doenças de depósito lisossômico, mas apresenta um alto risco de morte em curto prazo ou morbidade significativa a longo prazo, não sendo indicado, portanto, para fenótipos menos graves que possuem maior expectativa de vida (WYNN et al., 2009).

O TCTH não é capaz de curar a doença, mas modifica o seu curso clínico aumentando a expectativa de vida e reduzindo as complicações. A terapia tem demonstrado resultados na redução da obstrução das vias aéreas, da hepatoesplenomegalia e da opacidade da córnea, melhora da audição, da doença cardiovascular e preservação das funções cognitivas. O TCTH não demonstrou melhora nas complicações esqueléticas (ALDENHOVEN et al., 2015; A VELLODI et al., 1997). No Brasil, o transplante de medula óssea é realizado pelo SUS, mas existem poucos relatos da utilização dessa terapia para a MPS.

### **2.3.2 Terapia de Reposição Enzimática (TRE)**

O tratamento da MPS I por meio da TRE consiste na administração da enzima específica deficiente no paciente (alfa-L-iduronidase). A laronidase é uma proteína análoga à alfa-L-iduronidase humana e é administrada de forma intravenosa (GIUGLIANI et al., 2010a). A TRE intravenosa diminui marcadamente os GAGs urinários, reduz a visceromegalia, melhora a mobilidade articular, melhora a função respiratória, diminui o armazenamento no músculo cardíaco, aumenta a taxa de crescimento e melhora a resistência, entre outros benefícios. No entanto, a enzima não remove a opacidade da córnea, não modifica significativamente a doença óssea e também tem um pequeno impacto sobre as válvulas cardíacas. Além disso, uma vez que a enzima administrada por via intravenosa não atravessa a barreira hematoencefálica em quantidade significativa, não reduz a compressão da medula espinhal e o declínio cognitivo presente nas formas graves (GIUGLIANI, 2012).

### **3. A TECNOLOGIA**

**Tipo:** Medicamento/Intervenção terapêutica

**Via de administração:** Intravenosa

**Nome comercial:** Aldurazyme®

**Fabricante:** Genzyme do Brasil LTDA

**Apresentação:** Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 2,9 mg de laronidase (0,58 mg/mL).

**Registro na ANVISA:**1254300170014

**Indicação aprovada na ANVISA segundo a bula:** Aldurazyme® é indicado para pacientes com as formas Hurler e Hurler-Scheie da doença Mucopolissacaridose I (MPS I) e para pacientes com a forma Scheie I que apresentam sintomas moderados a graves.

#### **3.1 Biotecnologia**

Laronidase é uma variante polimórfica da enzima humana alfa-L-iduronidase, com peso molecular de 83 kD, e é produzida por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês. O mecanismo de ação da laronidase baseia-se no fornecimento exógeno da enzima para absorção pelos lisossomos, providenciando o aumento do catabolismo por hidrólise dos glicosaminoglicanos GAGs acumulados nas células e tecidos. A laronidase possui duas cadeias de oligossacarídeos terminadas em manose-6-fosfato que parecem ser as responsáveis pela ligação a receptores específicos de manose-6-fosfato, nos lisossomos possibilitando a endocitose da enzima (EMEA, 2004; JAMESON, JONES & REMMINGTON, 2016).

#### **3.2 Aspectos farmacotécnicos, farmacodinâmicos e farmacocinéticos**

A apresentação comercial da laronidase, o Aldurazyme® é comercializada na forma de solução injetável 2,9 mg (500 UI) por 5 mL (0,58mg/mL), em frasco-ampola acondicionado em cartucho de cartolina e fabricado pela Genzyme®. A dose recomendada, segundo a bula aprovada pela ANVISA, é de 0,58 mg / kg administrada

semanalmente como uma infusão intravenosa. O volume total da infusão é determinado pelo peso corpóreo do paciente e deve ser administrado durante aproximadamente 3 a 4 horas. Os pacientes com peso corpóreo de 20 kg ou menos deverão receber o volume total de 100 mL. Pacientes com peso corpóreo acima de 20 kg deverão receber o volume total de 250 mL. A velocidade inicial da infusão de 10 mcg/kg/h pode ser gradativamente aumentada a cada 15 minutos durante a primeira hora, conforme tolerado, até que a velocidade máxima de 200 mcg/kg/h de infusão seja atingida. A velocidade máxima é, então, mantida para o restante da infusão (de duas a três horas) (JAMESON, JONES & REMMINGTON, 2016; RU et al., 2011; LEBOWITZ, 2005).

Os efeitos farmacodinâmicos foram avaliados por meio da análise de alterações nos níveis de GAGS urinários: a laronidase mostrou reduzir significativamente esses níveis. A farmacocinética foi avaliada em pacientes com seis anos ou mais. A depuração plasmática média entre 1,7 e 2,7 mL / min / kg e a meia vida média variou de 1,5 a 3,6 horas. Observou-se que a maioria dos pacientes desenvolve anticorpos na 12ª semana de infusão. Os pacientes são rotineiramente prémedicados com anti-histamínicos e antipiréticos 60 minutos antes da infusão começar. Os efeitos colaterais da laronidase incluem vômitos, náuseas, artralgia, diarreia, taquicardia, dor abdominal, hipertensão, eritema e cianose. (JAMESON, JONES & REMMINGTON, 2016).

### **3.3 Registro sanitário de medicamentos para doenças raras**

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), as doenças raras são aquelas que atingem até 65 indivíduos em cada 100 mil pessoas (ANVISA, 2017). Em 2014 a portaria nº 199 do Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, como objetivo de reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno redução de incapacidade e cuidados paliativos.

A laronidase foi aprovada nos Estados Unidos pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2003 para o tratamento das formas graves, intermediárias e atenuadas, com sintomas graves ou moderados da MPS I. Em junho do mesmo ano, foi aprovado na Europa pela *European Medicines Agency* (EMA).

A laronidase é um medicamento de alto custo que recebeu registro na ANVISA em 2005, mas que não foi incorporado ao SUS. Estima-se que aproximadamente quarenta pacientes brasileiros estejam sendo atualmente tratados com laronidase, provavelmente via programa de acesso expandido (subsidiado pela indústria), ou como uso comercial (financiado diretamente pelos governos estaduais ou União) (SOUZA et al., 2010).

Em junho de 2017 a ANVISA publicou uma consulta pública sobre a regulamentação de procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. O procedimento especial prevê prazos mais curtos para a submissão da solicitação de registro e redução do período de análise das petições (ANVISA, 2017). Dessa forma, deve-se facilitar o registro de outros potenciais medicamentos para tratamento das MPS.

### **3.4 Custo do tratamento**

Para estimar o custo do tratamento com Laronidase foi considerado o esquema terapêutico, a posologia e o preço de fábrica disponível para compras públicas, cujo valor encontra-se registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), conforme apresentado no Quadro 1. O preço foi variado segundo o peso médio por idade considerando a tabela de dados amostrais e estimativas populacionais das medianas de altura e peso, por situação do domicílio e sexo, segundo a idade e os grupos de idade no Brasil no período 2008-2009, fornecido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). (Tabela 1)

**Quadro 1.** Dados para estimativa de custo mensal do tratamento com laronidase

<b>Dose de Laronidase</b>	2,9 mg/5ml (0,58 mg/ml) solução injetável
<b>Posologia</b>	0,58 mg/kg (100 UI/kg) de peso corporal administrada uma vez por semana como infusão intravenosa durante três a quatro horas.
<b>Número de Frascos por Embalagem</b>	1
<b>Preço fábrica da embalagem (ICMS 18%)</b>	R\$ 1.364,60

Fonte: ANVISA, 2017; IBGE, 2017.

**Tabela 1.** Estimativa de custo mensal do tratamento com laronidase por peso e idade.

Idade	Peso Médio (Kg)		Custo do tratamento mensal (R\$)	
	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
Menos de 1 ano	7,5	8,1	8.187,60	9.552,20
1 ano	10,9	11,5	12.281,40	13.646,00
2 anos	13,5	13,9	15.010,60	16.375,20
3 anos	15,4	16,0	17.739,80	17.739,80
4 anos	17,6	18,0	20.469,00	20.469,00
5 anos	19,6	19,9	21.833,60	21.833,60
6 anos	22,2	22,2	24.562,80	24.562,80
7 anos	24,9	25,1	27.292,00	28.656,60
8 anos	27,7	27,7	31.385,80	31.385,80
9 anos	31,7	31,6	35.479,60	35.479,60
10 anos	34,3	33,4	38.208,80	36.844,20
11 anos	39,5	36,8	43.667,20	40.938,00
12 anos	44,2	42,0	49.125,60	46.396,40
13 anos	47,9	47,4	53.219,40	51.854,80
14 anos	50,0	52,3	55.948,60	57.313,20
15 anos	52,6	57,0	58.677,80	62.771,60
16 anos	53,3	60,1	58.677,80	66.865,40
17 anos	54,1	63,1	60.042,40	69.594,60

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

18 anos	55,4	65,3	61.407,00	72.323,80
19 anos	56,2	65,9	61.407,00	72.323,80
20 a 24 anos	57,8	69,4	64.136,20	76.417,60
25 a 29 anos	60,5	72,7	66.865,40	80.511,40
30 a 34 anos	62,0	74,2	68.230,00	81.876,00
35 a 44 anos	63,8	74,6	70.959,20	81.876,00
45 a 54 anos	65,1	74,6	72.323,80	81.876,00
55 a 64 anos	65,3	73,1	72.323,80	80.511,40
65 a 74 anos	63,4	70,3	69.594,60	77.782,20
75 anos e mais	59,2	66,8	65.500,80	73.688,40

---

Fonte: ANVISA, 2017, IBGE, 2017. Para os cálculos considerou-se ICMS 18%.

#### 4. ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS

##### 4.1 Bases de Dados e Estratégia de Busca

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a eficácia, efetividade e segurança relacionadas ao uso da laronidase para o tratamento MPSI. Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação se encontra no Quadro 2.

**Quadro 2.** Pergunta estruturada utilizada para elaboração do PTC

<b>P</b>	<b>População</b>	Pacientes com MPSI
<b>I</b>	<b>Intervenção</b>	Reposição enzimática com laronidase
<b>C</b>	<b>Comparadores</b>	Placebo e/ou não tratar
<b>O</b>	<b>(Outcomes) Desfechos</b>	<b>De maior relevância:</b> sobrevida, qualidade de vida, manifestações cardiológicas, eventos adversos, crises convulsivas, doenças osteoarticulares e doença ocular e/ou auditiva  <b>De menor relevância:</b> teste de caminhada de 6 minutos, índice de apnéia-hipoapneia, excreção de glicosaminoglicanos urinários, hepatomegalia e avaliação do crescimento e estado nutricional
<b>S</b>	<b>(Study) Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas (RS) com ou sem metanálise, ensaios clínicos randomizados (ECR), ECR abertos, EC não-randomizados controlados ou não (quasi-experimentos) e estudos observacionais.

**Pergunta:** A reposição enzimática com laronidase é eficaz, efetiva e segura para o tratamento de MPSI?

A busca de evidências foi realizada nas bases de dados Medline (PubMed), Embase, Lilacs, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) e Cochrane Library. Além disso, a pesquisa foi suplementada por busca na base ClinicalTrials.gov para identificação de possíveis estudos em andamento, previamente registrados e não publicados. Os

termos e resultados dessa busca encontram-se no Quadro 3.

**Quadro 3.** Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
Medline (via Pubmed)	((("Mucopolysaccharidosis I"[Mesh]) OR Mucopolysaccharidosis I[Text Word]) OR (((((((((((Mucopolysaccharidosis Is[Text Word]) OR Mucopolysaccharidosis Type I[Text Word]) OR Mucopolysaccharidosis 1[Text Word]) OR Lipocondrodystroph*[Text Word]) OR Hurler's Disease[Text Word]) OR Hurler* AND Syndrome[Text Word]) OR Gargoylism*[Text Word]) OR Mucopolysaccharidosis Type Ih[Text Word]) OR Scheie Syndrome[Text Word]) OR alpha-L-Iduronidase Deficiency[Text Word]) OR Hurler*Scheie Syndrome[Text Word])) AND (((((Laronidase[Text Word]) OR Aldurazyme[Text Word]) OR recombinant human alpha-L-iduronidase[Text Word])) OR ((enzyme replacement therapy[Text Word]) OR ERT[Text Word]))	233
The Cochrane Library	ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Mucopolysaccharidosis I] explode all trees #2 Mucopolysaccharidosis I #3 Mucopolysaccharidosis Is #4 mucopolysaccharidosis 1 #5 mucopolysaccharidosis type I #6 mucopolysaccharidosis type 1 #7 Mucopolysaccharidosis Ih #8 Mucopolysaccharidosis Ihs #9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #7 or #8 #10 Laronidase #11 Aldurazyme #12 recombinant human α-L-iduronidase #13 enzyme replacement therapy #14 ERT #15 #10 or #11 or #12 or #13 or #14 #16 #9 and #15	61
LILACS	(tw:((mh:(Mucopolysaccharidosis I)) OR (tw:(Mucopolysaccharidosis I)) OR (tw:(Hurler Syndrome)) )) AND (tw:((tw:(Laronidase)) OR (tw:(Aldurazyme)) OR (tw:( recombinant human α-L-iduronidase)) OR (tw:( enzyme replacement therapy))))	11
EMBASE	'Mucopolysaccharidosis I' OR 'MPS I' OR 'Hurler syndrome' OR 'Hurler disease' OR 'Hurler's' OR 'Hurler' AND 'enzyme replacement therapy' OR 'ERT' OR 'laronidase' OR 'Aldurazyme'	803

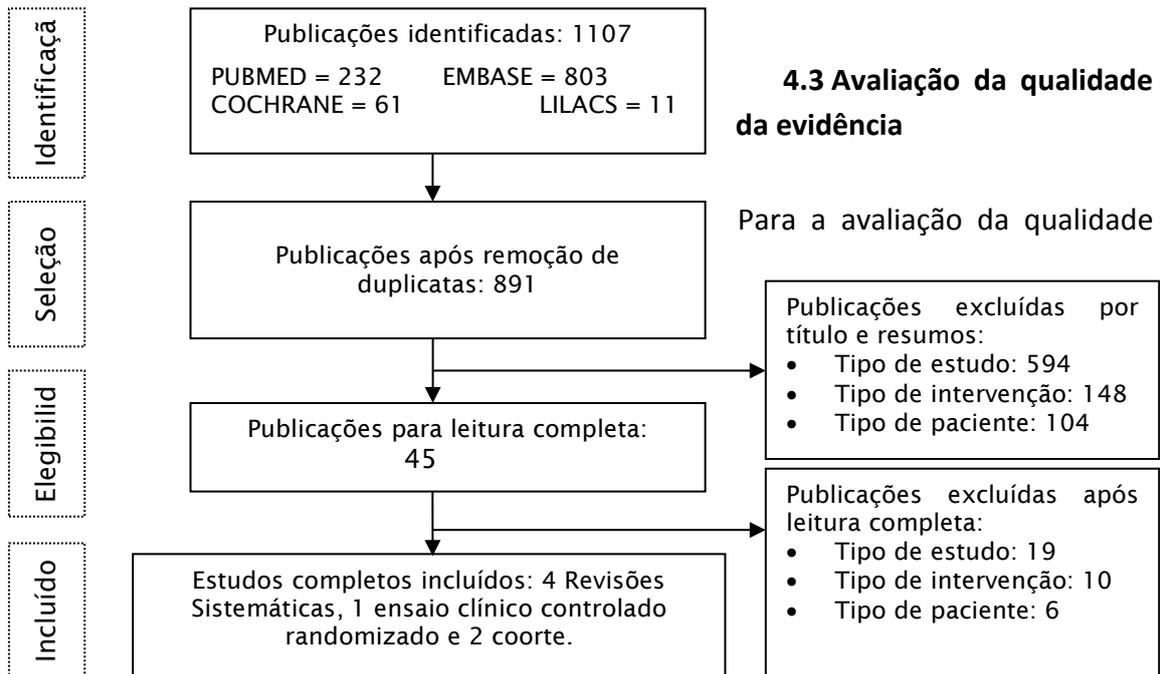
Foram pesquisadas também recomendações sobre o uso dos medicamentos nos websites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS), da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e das agências internacionais *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE/Reino Unido), *National Healthcare Service* (NHS/ Reino Unido), *Scottish Medicines Consortium* (SMC/Escócia), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá), *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AUnETS/Espanha) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC /Austrália).

#### **4.2 Critérios de inclusão e seleção dos estudos**

Foram considerados elegíveis revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos de coortes que avaliaram o uso laronidase em pacientes diagnosticados com MPS I. As revisões sistemáticas foram consideradas elegíveis se incluíssem ensaios clínicos sobre a eficácia e segurança da laronidase. Para ensaios clínicos e estudos de coorte aplicaram-se os seguintes critérios de exclusão, de acordo com o tipo de estudo (ensaios clínicos não controlados, ensaios clínicos fase I e II, estudos piloto, avaliações exclusivamente econômicas, coortes sem comparação), tipo de intervenção (avaliação exclusiva de outras opções de tratamento que não a laronidade) e tipo de pacientes (pacientes portadores de outra doença que não MPS I).

Os resultados da busca foram agrupados em um gerenciador de referências (EndNote). Foram eliminados estudos em duplicatas e, em seguida, aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 45 estudos para a leitura completa. Após leitura completa, foram selecionadas quatro revisões sistemáticas, três ensaios clínicos controlados randomizados e um estudo de coorte (Figura 1).

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos.



da evidência das revisões sistemáticas utilizou-se o modelo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) proposto por Guyatt e colaboradores (2008a, 2008b, 2008c, 2008d), conforme critérios para avaliação da qualidade aplicados à revisão sistemática. Para avaliação dos ensaios clínicos utilizou-se a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011), e para os estudos de coorte foi utilizada a escala Newcastle-Ottawa (WELLSet *al*, 2009).

De acordo com Guyatt e colaboradores (2008b, 2008c, 2008d), são considerados nível de evidência A após avaliação GRADE, as revisões sistemáticas que não apresentam limitações metodológicas, como inconsistência e imprecisão dos resultados, bem como baixa probabilidade de viés de publicação. Uma sistematização da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas pode ser visualizada no Quadro 4. Nesse sentido, os estudos realizados por Jameson, Jones & Remmigton (2016) e Pérez-López et al.(2017) foram considerados de alta qualidade por cumprirem os critérios supramencionados, enquanto que os demais foram considerados evidência de qualidade moderada.

**Quadro 4.** Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas

ITENS/Estudos	Jameson, Jones & Remington, 2016	Pérez-López et al., 2017	El Dib & Pastores, 2007	Connock et al., 2006
Evidência direta?	Sim	Sim	Sim	Sim
Limitações importantes nos estudos incluídos?	Não	Não	Sim	Sim
Consistência dos resultados entre os estudos?	Sim	Sim	Sim	Sim
Precisão dos resultados adequada?	Sim	Sim	Sim	Sim
Livre de viés de publicação?	Sim	Sim	Sim	Sim
Qualidade da evidência	A	A	B	B
Nível de recomendação	↑↑	↑↑	↑?	↑?

A: alta qualidade, B: moderada qualidade, C: baixa qualidade e D: muito baixa qualidade.

↑↑: Forte a favor da tecnologia

↓↓: Forte contra a tecnologia

↑?: Fraca a favor da tecnologia

↓?: fraca contra a tecnologia

Segundo Higgins & Green *et al.* (2011), a ferramenta de risco de viés para análise dos ensaios clínicos baseia-se na avaliação de sete domínios: geração da sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de vieses. Uma sistematização da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas e ensaios clínicos pode ser visualizada no Quadro 5. Foi considerado como risco incerto o fato do artigo não detalhar o processo de randomização.

**Quadro 5.** Avaliação do ensaio clínico incluído pela ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane

Itens	Estudo	Wraith et al. (2004)
Geração da sequência de Alocação		Risco Incerto
Sigilo de Alocação		Risco incerto
Cegamento dos investigadores e pacientes		Baixo risco
Cegamento dos avaliadores dos resultados		Baixo risco
Dados dos desfechos incompletos		Baixo risco
Relato seletivo de desfechos		Baixo risco
Outros vieses		Baixo risco

Segundo Wells e colaboradores (2009) a avaliação da qualidade de estudos observacionais é essencial para compreensão adequada dos estudos. O sistema de estrelas foi desenvolvido e os estudos são julgados em três categorias principais: seleção, comparabilidade e desfechos. Para as coortes prospectivas, as categorias “seleção” e “desfechos” podem receber no máximo uma estrela (\*) para cada subitem numerado, enquanto que a categoria “comparabilidade” pode receber no máximo duas estrelas. A pontuação total máxima é de nove estrelas, e escores acima de seis estrelas são indicativos de alta qualidade metodológica. Para os estudos transversais, a categoria “seleção” pode receber no máximo 5 estrelas, a categoria “comparabilidade” 2 estrelas e a categoria “desfechos” um máximo de 3 estrelas no total. O resultado final poderá variar conforme o número de estrelas recebidas, proporcionalmente, relacionado com a qualidade do estudo avaliado. A avaliação da qualidade dos estudos observacionais pode ser visualizada no Quadro 6.

**Quadro 6.** Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo Newcastle-Ottawa.

Parâmetros*		Dornelles et al (2014)	Dualibi et al. (2016)
Seleção	Representatividade do grupo exposto na coorte	*	*
	Representatividade do grupo não exposto na coorte	*	*
	Determinação da exposição ou intervenção	*	*

	Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo	-	*
Comparabilidade	Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise	*	*
Desfecho	Avaliação do desfecho	*	*
	O acompanhamento durou o tempo necessário para a ocorrência do desfecho?	*	*
	Adequação do acompanhamento.	-	-
Total		6	6

\*Um estudo pode receber no máximo uma estrela para as subcategorias de “seleção” e “desfecho” (1 ao 4, e 6 ao 7), e no máximo duas estrelas para a subcategoria de “comparabilidade” (item 5).

## 5. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Pérez-López et al. (2017) conduziram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia da TRE em pacientes com MPS I que iniciaram o tratamento na idade adulta, uma vez que segundo os autores, a terapia nessa faixa etária, maiores de 18 anos, é um assunto controverso, principalmente do ponto de vista do custo-benefício. Não houve restrição de dose, duração do tratamento, via de administração (intravenosa ou intratecal), tipo de delineamento de estudo ou idioma. Todos os estudos publicados até 21 de julho de 2016, com exceção dos relatos de caso, foram incluídos na pesquisa. Dezenove dos 528 estudos selecionados foram incluídos na meta-análise e 12 relatos de casos foram selecionados para descrição. A população incluída na meta-análise consistiu de um total de 357 pacientes com MPSI submetidos ao tratamento com TRE e um subgrupo de 52 pacientes com MPSI com início de TRE com idade  $\geq 18$  anos. Essa RS avaliou diversos desfechos, contudo apresentou

resultados apenas dos desfechos de menor relevância (excreção de GAGs, teste de caminhada de 6 minutos e tamanho do fígado).

Na revisão sistemática realizada por Jameson, Jones & Remmigton (2016), apenas um ensaio clínico preenchia os critérios de inclusão definidos no estudo e, embora a qualidade desse ECR fosse boa, a RS teve um número muito pequeno de participantes, o que pode ter comprometido as análises. É importante ressaltar que esse ECR conduzido por Wraith (2004) também foi incluído nesse PTC e, portanto, também constará nos resultados. Nesse estudo foram avaliados desfechos de eficácia e segurança de maior e menor relevância, tais como qualidade de vida, funções respiratórias, teste de caminhada de 6 minutos, índice de apneia, excreção de GAGs e alterações hepáticas.

A revisão sistemática conduzida por El Dib & Pastores (2007) também incluiu somente o ECR conduzido por Wraith (2004) e foram avaliados como desfechos as funções respiratórias, teste de caminhada de 6 minutos e eventos adversos.

A revisão sistemática conduzida por Connock et al. (2006) com o objetivo de avaliar a efetividade da TRE, incluiu dois estudos completos que continham no mínimo 10 pacientes e que preenchiam os demais critérios de inclusão. Um dos estudos era um estudo de fase I/II conduzido por Kakkis (1999 e 2001) e Kakanovos (2003), com 10 pacientes que receberam laronidase durante 52 semanas, que avaliou a eficácia e segurança da TRE e o outro ECR conduzido por Wraith (2004) e sua extensão, sendo que a extensão só possuía resumos publicados na data da RS. Nenhum dos estudos incluídos avaliaram desfechos considerados primários pelos autores, como mortalidade e qualidade de vida. Os desfechos avaliados incluíram desfechos de maior relevância, como problemas oftalmológicos e função cardíaca e de menor relevância como excreção de GAGs, teste de caminhada de 6 minutos, tamanho do fígado, funções respiratórias, peso e altura, motilidade das articulações e índice de desabilidade. Eventos adversos foram avaliados como desfecho de segurança.

ECR duplo-cego e placebo controlado foi conduzido por Wraith (2004) e incluiu 45 pacientes com idade  $\geq 5$  anos, dos quais 22 foram tratados com laronidase e 23 com placebo, durante 26 semanas. Os desfechos de eficácia incluíram função respiratória, teste de caminhada de 6 minutos, volume do fígado, índice de apneia, excreção de GAGs, flexão dos ombros e qualidade de vida, enquanto eventos adversos foram avaliados como desfecho de segurança. Os desfechos foram avaliados antes do início da TRE e após as 26 semanas de tratamento.

Dualibi et al. (2016) avaliaram o impacto da TRE com laronidase em pacientes com MPS I em relação ao sono, distúrbios auditivos e manifestações clínicas do trato respiratório superior (TRS). Nove pacientes com MPS I (oito com fenótipo Hurler-Scheie e um com fenótipo Scheie), de ambos os sexos, com idades variando entre 3 e 20 anos, foram incluídos neste estudo. Os pacientes foram avaliados entre 7 e 11 meses antes do tratamento e entre 16 e 22 meses após o início da reposição enzimática. Todos foram submetidos a uma avaliação clínica e otorrinolaringológica, incluindo nasofibroscopia, polissonografia e exames radiológicos.

Uma coorte multicêntrica de pacientes diagnosticados na Rede MPS Brasil foi conduzida por Dornelles et al. (2014). Dados de 24 pacientes foram coletados retrospectivamente de formulários médicos na época do diagnóstico e, após um tempo médio de 2,5 anos, formulários similares foram preenchidos pelos médicos que acompanhavam os pacientes. Após a segunda coleta de dados os pacientes foram divididos em dois grupos, um com pacientes que estiveram sob TRE (n=15) e outro de pacientes que não receberam TRE (n=9). Os desfechos avaliados incluíram manifestações osteoarticulares, oculares, respiratórias, hepatomegalia e atraso de desenvolvimento.

### **5.1 Análise dos desfechos de maior relevância**

Foram considerados como desfechos de maior relevância aqueles capazes de proporcionar a evidência clínica mais relevante e convincente em relação ao objetivo

primário do tratamento com reposição enzimática: melhoria na qualidade de vida, atenuação de sintomas graves, tais como os cardiorrespiratórios e de comprometimento ocular e/ou auditivo, segurança da terapia por meio da avaliação dos eventos adversos. O resumo desses desfechos segundo os estudos incluídos nesse PTC está registrado na Tabela 2.

**Tabela 2.** Resultados dos desfechos de maior relevância para avaliação da eficácia, efetividade e segurança do uso da laronidase no tratamento de pacientes diagnosticados com mucopolissacaridose tipo I.

Estudos	Principais desfechos				
	Qualidade de Vida	Manifestações Cardiológicas	Funções Respiratórias	Eventos Adversos	Doença Ocular ou Auditiva
Laronidase vs Placebo ou Não tratar					
Jameson, Jones & Remmigton(2016)	NS	-	Favorável para Laronidase	NS	-
Pérez-López et al. (2017)	-	-	-	-	-
Connock et al. (2006)	-	-	Favorável para Laronidase	NS	-
El Dib & Pastores (2007)	-	-	Favorável para Laronidase	NS	-
Wraith et al. (2004)	NS	-	Favorável para Laronidase	NS	-
Dualibi et al. (2016)	-	-	-	-	NS
Dornelles et al. (2014)	-	-	Favorável para Laronidase	-	NS

NS – não estatisticamente significativo

### **5.1.1 Qualidade de Vida**

No estudo de Wraith et al (2004) foram utilizados o “Questionário de Avaliação da Saúde da Infância” e o “Questionário de Avaliação da Saúde” para avaliação do índice de incapacidade, cujos valores antes do tratamento foram de 1,9 para o grupo placebo e 2,0 para o grupo laronidase (escala de 0 a 3). Mudanças no índice de incapacidade após o tratamento foram pequenas e não diferiram entre os grupos. As revisões sistemáticas realizadas por Connock et al. (2006) e Jameson, Jones & Remmigton (2016), que incluíram esse ECR, também concluíram não existir diferenças no desfecho entre os grupos, enquanto a revisão sistemática de El Dib & Pastores (2007) não avaliou as medidas de qualidade de vida.

### **5.1.2 Manifestações cardiológicas (valvulopatias, índice de massa ventricular esquerda)**

Connock et al. (2006), avaliaram dados de um estudo fase II/III, no qual os pacientes tiveram a insuficiência cardíaca (IC) avaliada pela classificação funcional da New York Heart Association (NYHA), que classifica a IC de acordo com a severidade dos sintomas relatados pelo indivíduo, com escore que varia de I a IV, sendo classificado como I a ausência de dispneia e fadiga durante atividades físicas comuns e IV a presença de sintomas de IC mesmo em repouso. Antes do tratamento três pacientes apresentavam score da classe II, seis da classe III e um da classe IV. Após um ano de tratamento todos apresentaram melhora em uma ou duas classes, sendo que metade dos pacientes passaram para a classe I., No entanto, os autores consideraram que essa classificação é subjetiva, baseada em entrevistas com os pacientes, e que nenhum dado de eletrocardiograma foi utilizado na avaliação, podendo os resultados serem decorrentes de outras abordagens no tratamento da doença.

Não foram relatadas medidas de função sistólica e diastólica, hipertrofia e doença valvar no estudo incluído tanto na revisão sistemática realizada por El Dib & Pastores (2007) quanto no artigo de Jameson, Jones & Remmigton (2016).

### **5.1.3 Função Respiratória (avaliada por testes de função pulmonar)**

Wraith et al (2004) demonstraram que, após 26 semanas de tratamento, pacientes que receberam laronidase mostraram um aumento médio de 5,6 pontos percentuais em relação a porcentagem da FVC normal prevista, em comparação com o grupo placebo (mediana 3,0;  $p = 0,009$ ). A melhora permaneceu significativa quando o percentual da FVC normal prevista foi calculado usando a altura atual de cada paciente, em vez da linha de base ( $p = 0,022$ ). Este mesmo resultado foi descrito nos artigos de Connock et al. (2006), El Dib & Pastores (2007) e Jameson, Jones & Remmigton (2016).

No estudo longitudinal retrospectivo conduzido por Dornelles et al. (2014), admissões hospitalares por infecções respiratórias e a ocorrência de infecções das vias respiratórias inferiores, apresentaram diferenças clinicamente relevantes entre o grupo que recebeu laronidase em comparação com o grupo que não foi tratado com TRE. No entanto, o resultado apresenta a limitação de o grupo sem tratamento ser composto por pacientes com a forma grave da doença.

### **5.1.4 Eventos adversos**

No ensaio clínico realizado por Wraith et al (2004), com exceção de um paciente no grupo laronidase, todos os demais apresentaram pelo menos um evento adverso. As reações estavam relacionadas à infusão, consistindo principalmente em rubor, febre, dor de cabeça e erupções cutâneas, as quais tiveram incidência semelhante em ambos os grupos, 32% contra 48% nos grupos laronidase versus placebo, respectivamente. A maioria foi leve e nenhuma exigiu intervenção médica ou interrupção de infusões, e não houve diferença significativa entre os grupos laronidase e placebo. Nas revisões sistemáticas de El Dib & Pastores (2007) e de Jameson, Jones & Remmigton (2016) foram descritos os mesmos resultados.

Connock et al. (2006), descreveu eventos adversos semelhantes e os óbitos ocorridos durante os estudos contemplados na RS não foram relacionados ao tratamento.

### **5.1.5 Doença ocular e/ou auditiva**

O exame otorrinolaringológico realizado no estudo de Dualibi et al. (2016), mostrou que a macroglossia e a retração da membrana timpânica não foram alteradas após o início da TRE. Também foi evidenciado que a análise estatística não demonstrou significância quando avaliados os exames de audiometria e polissonográficos antes e depois do início do tratamento.

Não foram relatadas doenças oculares e/ou auditivas no estudo incluído tanto na revisão sistemática realizada por El Dib & Pastores (2007) quanto no artigo de Jameson, Jones & Remmigton (2016). O estudo de Connock et al (2006) menciona a tentativa de avaliação do efeito da laronidase em doenças oculares, mas não foram apresentados resultados objetivos e conclusivos. No acompanhamento conduzido Dornelles et al. (2014), verificou-se um aumento da prevalência da opacidade da córnea em ambos os grupos, tratados e não tratados com TRE.

### **5.2 Análise dos desfechos de menor relevância**

Foram considerados como desfechos de menor relevância aqueles capazes de proporcionar a evidência clínica indireta em relação ao objetivo primário do tratamento com reposição enzimática, tais como, o teste de caminhada de 6 minutos, índice de apneia-hipoapneia, excreção de glicosaminoglicanos urinários, hepatomegalia e avaliação do crescimento e estado nutricional dos pacientes com MPS I. O resumo desses desfechos, segundo os estudos incluídos nesse PTC, está registrado na Tabela 3.

**Tabela 3.** Resumo dos resultados dos desfechos de menor relevância para avaliação da eficácia, efetividade e segurança do uso da laronidase no tratamento de pacientes diagnosticados com MPS I.

Estudos	Principais desfechos				
	Teste de caminhada dos 6 minutos	Índice de Apneia-Hipoapnéia	Excreção de GAGs urinários	Hepatomegalia	Crescimento e estado nutricional
Laronidase vs Placebo ou Não tratar					
Jameson, Jones & Remmigton(2016)	NS	Favorável para Laronidase	Favorável para Laronidase	Favorável para Laronidase	-
Pérez-López et al. (2017)	Favorável para Laronidase	-	Favorável para Laronidase	Favorável para Laronidase	-
Connock et al. (2006)	Favorável para Laronidase	-	Favorável para Laronidase	Favorável para Laronidase	Favorável para Laronidase
El Dib & Pastores (2007)	NS	-	-	-	-
Wraith (2004)	Favorável para Laronidase	Favorável para Laronidase	Favorável para Laronidase	Favorável para Laronidase	-
Dualibi et al. (2016)	-	Favorável para Laronidase	-	-	-
Dornelles et al. (2014)	-	?	-	Favorável para Laronidase	-

NS – não estatisticamente significativo

### 5.2.1 Teste de caminhada dos 6 minutos

Wraith et al. (2004) demonstraram em seu ensaio clínico que, após 26 semanas de tratamento, o grupo laronidase mostrou um aumento médio de 38,1 metros no teste de caminhada de 6 minutos em comparação com o grupo placebo (mediana 38,5;  $p=0,066$ ) e por meio do teste ANCOVA encontrou diferença significativa ( $p=0,039$ ). Em sua representação por meta-análise, El Dib & Pastores (2007) não encontrou diferença significativa em nenhuma das subcategorias apresentadas nem em relação ao total, assim como Jameson, Jones & Remmigton (2016). Em contrapartida, na revisão sistemática realizada Pérez-López et al. (2017) ficou demonstrado uma evidência moderada de que pacientes tratados com TRE apresentam uma melhoria no desempenho do teste de caminhada, tanto para pacientes maiores de 18 anos (análise

de sub-grupo) quanto para todos os pacientes com MPS I, considerando resultados de ECR e estudos observacionais. Connock et al. (2006), também considerou a melhoria como estatisticamente significativa.

### **5.2.2 Índice de Apneia-Hipoapneia (IAH)**

Segundo o ensaio clínico de Wraith et al (2004) e a revisão sistemática de Jameson, Jones & Remmigton (2016), após 26 semanas de tratamento, o IAH médio diminuiu 3,6 eventos por hora no grupo laronidase em comparação com o grupo placebo ( $p=0,145$ ). Uma vez que quase metade do grupo teve resultados normais do sono, uma análise de subgrupos foi realizada em pacientes cujo IAH basal sugeria apneia do sono. Essa segunda análise mostrou que o grupo laronidase ( $n = 10$ ) apresentou diminuição média de seis eventos por hora de sono durante o estudo, em comparação com o grupo placebo ( $n = 9$ ), que teve um aumento médio de 0,3 eventos por hora. O benefício de tratamento de 11,4 eventos por hora (entre diferença de grupo em mudanças médias ajustadas calculadas usando o modelo de ANOVA) foi significativo ( $p=0,014$ ). De forma semelhante, no estudo realizado por Dualibi et al. (2016) a avaliação global dos estudos do sono mostrou melhora ou estabilização em 67% dos pacientes, e o IAH diminuiu 5,8 eventos por hora (-8,5%) naquelas com valores basais anormais. Connock et al (2006) apresentou os mesmos resultados para o ECR e para o estudo fase I/II, redução de 2,1 para 1 evento por hora e redução de 155 para 60 no total de eventos por noite para 7 dos 10 pacientes que apresentavam apneia no início do estudo.

No estudo de Dornelles et al. (2014), houve um aumento maior do número de pacientes com apneia no grupo que recebeu laronidase. Como a avaliação desse desfecho foi pelo relato do evento, sem realização de polissonografia, o resultado apresenta limitações.

### **5.2.3 Excreção de GAGs urinários**

Wraith et al (2004) e Jameson, Jones & Remmigton (2016) registraram uma diminuição rápida e expressiva da excreção urinária de GAGS na 26ª semana no grupo que utilizou a laronidase, com redução média de 54,1% em comparação a um aumento médio 47,3% no grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Resultados semelhantes também foram encontrados por Pérez-López et al. (2017), os quais concluíram com alta qualidade de evidência que existe uma redução no nível de GAGs em pacientes com MPS I tratados com TRE após os 18 anos de idade. Connock et al. (2006), acrescentaram que os resultados do estudo fase I/II também apresentaram redução estatisticamente significativa após 52 semanas e que, similarmente ao ECR, a maior redução ocorreu nas primeiras semanas.

### **5.2.4 Hepatomegalia**

O volume médio de fígado é utilizado como marcador para medir o acúmulo de GAGS no tecido hepático de pacientes com MPS I, o qual pode refletir esse armazenamento nos demais tecidos do paciente. Pérez-López et al. (2017) encontraram que a TRE reduz significativamente o volume hepático em pacientes com MPS I, sendo que 41,2% passaram a apresentar tamanho normal do fígado. Nessa revisão sistemática os achados nos ECR com placebo foram semelhantes aos estudos que avaliaram os pacientes antes e depois do início do tratamento. No estudo de Wraith et al (2004), incluído na revisão realizada por Jameson, Jones & Remmigton (2016) e Connock et al. (2006), no grupo laronidase, 13 dos 18 (72%) participantes com volumes anormais de fígado na linha de base atingiram volumes normais na semana 26 versus 3 em 14 (21%) no grupo placebo. No geral, houve uma diferença significativa em favor do grupo laronidase, com redução do volume hepático de 18,9% no grupo laronidase e aumento de 1,3% no grupo placebo. Connock et al. (2006), demonstrou similaridade nos resultados do estudo fase I/II, com média de redução de 25% após 52 semanas de tratamento, sendo estatisticamente significativo.

Dornelles et al (2014) demonstraram redução clinicamente significativa de hepatomegalia no grupo da TRE, no qual esse desfecho era mais comum em comparação com o grupo sem TRE, no início do acompanhamento.

**5.2.5 Crescimento e estado nutricional (altura e velocidade de crescimento)**

Connock et al., demonstrou que no estudo de fase I/II, houve aumento significativo da taxa média de crescimento de 2,80 para 5,17 cm/ano ( $p < 0,001$ ) em seis pacientes na pré-puberdade. O peso corporal aumentou em todos os pacientes em uma média de 3,2Kg, sendo maior nos pacientes na pré-puberdade, de 1,66 para 3,83 kg/ano ( $p < 0,04$ ).

**6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

Para estimar os gastos com a incorporação da laronidase foi realizada uma análise simplificada de impacto orçamentário, considerando-se 2018 como o ano de incorporação, e calculou-se o impacto para este ano e o seguinte.

O número inicial de pacientes baseou-se na prevalência de 1/2.700.000 publicada no estudo de Boy, 2011. A estimativa da população brasileira foi retirada do site do IBGE, para o ano de 2017. O número de novos casos foi estimado com base na incidência relatada em estimativas internacionais de 1/100.000 nascidos vivos.

**Tabela 4.** Estimativa da população a ser tratada

Ano	Nascidos vivos	Novos casos	Total
2017	-	-	77
2018	2.747.697	27	104
2019	2.734.027	27	131

O preço de aquisição considerado foi o preço de fábrica disponível para compras

públicas, cujo valor encontra-se registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com valor de R\$ 1.364,60. Considerou-se como esquema terapêutico e posologia o descrito em bula: 0,58 mg/kg de peso corporal, semanalmente. Como a dose da laronidase é baseada no peso corporal, considerou-se peso médio de 40 kg, com base nos dados de peso apresentados por Sifuentes et al. (2007), na avaliação antes da TRE.

**Tabela 5.** Estimativa de impacto orçamentário considerando uma média de 20 kg por paciente

Ano	Impacto orçamentário
2018	R\$ 59.038.054,40
2019	R\$ 74.365.242,60

## 7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) publicou em agosto de 2017 a decisão de incorporação da laronidase como TRE para a MPS I. Segundo o relatório de recomendação, foi realizada uma revisão sistemática da literatura onde foram incluídos treze estudos, sendo nove ensaios clínicos controlados e randomizados e 4 revisões sistemáticas, os quais foram avaliados pelos desfechos, classificados, por sua vez, como de maior relevância clínica (sobrevida, qualidade de vida, número de infecções do trato respiratório, manifestações cardiológicas, eventos adversos, crises convulsivas, doenças osteoarticulares e doença ocular) ou de menor relevância clínica (IAH, teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), capacidade funcional, GAGs urinários, hepatomegalia, esplenomegalia, crescimento e estado nutricional, mielopatia e hidrocefalia, regressão neurológica, deficiência intelectual, distúrbios de comportamento, número de hospitalizações e número de otites) no tratamento da doença. Em relação aos desfechos considerados de maior relevância que foram avaliados (qualidade de vida, manifestações cardiológicas, doença ocular e doença osteoarticular), o tratamento com laronidase apresentou benefício clinicamente significativo apenas na capacidade de flexão do ombro, que reflete um

efeito positivo nas doenças osteoarticulares. Em relação aos desfechos de menor relevância foram analisados a excreção de GAGs urinário, hepatomegalia, capacidade respiratória, crescimento e estado nutricional. A laronidase apresentou benefícios na diminuição da excreção de GAGs na urina e na diminuição do crescimento hepático. O medicamento foi considerado seguro sem o relato de efeitos adversos importantes. A CONITEC recomendou preliminarmente a incorporação no SUS da laronidase para reposição enzimática em pacientes com MPS I.

O *Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)* do *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá)* recomendou que a laronidase não pertença à lista de medicamentos, pois descreve que estudos já realizados não apresentam diferenças significativas na qualidade de vida dos pacientes, além dos mesmos desenvolverem anticorpos contra a laronidase. O CEDAC também considera que o medicamento não é custo-efetivo e que existem apenas 50 - 100 pacientes com MPS I vivendo no Canadá.

O *Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia)* não recomenda a utilização da laronidase no Serviço Nacional de Saúde, pois a laronidase foi aprovada pela EMEA em condições excepcionais com o status de medicamento órfão e na submissão não foram apresentadas evidências de que a terapia é custo-efetiva.

Otras agências internacionais incluindo *National Institute for Health and Care Excellence (NICE/Reino Unido)*, *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AUnETS/Espanha)* e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália)*, não publicaram nenhuma recomendação sobre o uso da laronidase para MPS I.

## 8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Diversos tratamentos experimentais para a MPS I estão em desenvolvimento (Quadro 7), e vão desde pesquisas iniciais de descoberta e ensaios pré-clínicos (estudos em

laboratório) até ensaios clínicos (Fase I, Fase II e Fase III).

**Quadro 7** – Alternativas terapêuticas para MPS I que estão no horizonte tecnológico

Nome do Princípio Ativo	Mecanismo de Ação	Indicação	Via de Administração	Fase do Estudo
Adeno-associated virus (AAV)	Estimulante do gene IDUA	Síndrome de Hurler	Formulação parenteral não especificada	Pré-clínico
<b>AGT-181</b>	Modulador de alfa-L-iduronidase	Síndrome de Hurler	Intravenosa	Ensaio Clínico de Fase II
<b>Alpha-L-iduronidase, TKT</b>	Modulador de alfa-L-iduronidase	Síndrome de Hurler	Formulação parenteral não especificada	Descoberta
<b>Alpha-L-iduronidase-apolipoprotein E fusion proteins</b>	Modulador de glicosaminoglicanos	MPS I	Formulação parenteral não especificada	Pré-clínico
<b>Antibody-producing anti- MPS I gene therapy</b>	Terapia genética baseada em vírus não especificada	MPS I	Formulação parenteral não especificada	Pré-clínico
<b>Ataluren</b>	Regulador do modulador de transcrição	MPS I	Suspensão Oral	Ensaio Clínico de Fase II
<b>CRISPR/Cas9 gene-corrected hematopoietic cells</b>	Modulador de endonuclease associado a CRISPR Cas9	Síndrome de Hurler	-	Pré-clínico
<b>ELX-02</b>	Modulador do gene CFTR	MPS I	Formulação sistêmica não especificada	Ensaio Clínico de Fase I
<b>Gene therapy, Cincinnati Children's Hospital Medical Center/NINDS</b>	Modulador do gene IDUA	Síndrome de Hurler	Formulação parenteral não especificada	Pré-clínico
<b>Gene therapy, Fondazione Telethon/Molmed</b>	Terapia de células autólogas de engenharia genética	MPS I	Formulação parenteral não especificada	Descoberta
<b>Genetically-engineered autologous hematopoietic stem cell therapy</b>	Terapia de células autólogas de engenharia genética	Síndrome de Hurler	Formulação parenteral não especificada	Descoberta
<b>Glycan inhibitors</b>	Antagonista dos glicosaminoglicanos	MPS	-	Pré-clínico
<b>Iduronidase alpha-lectin fusion protein</b>	Estimulante de alfa-L-iduronidase e do gene SGSH	MPS I	Intravenosa	Pré-clínico
<b>MetCord</b>	Não especificada	Síndrome de Hurler	-	Descoberta
<b>Multipotent adult progenitor cell therapy</b>	Agente hipoglicêmico, imunossupressor, Anti-parkinsoniano, Anti-inflamatório; Inibidor da angiogênese, etc.	MPS I	Intravenosa	Descoberta
<b>Nonsense suppression therapy</b>	Estimulante de alfa-L-iduronidase	Síndrome de Hurler	-	Descoberta

NZ-1002	Modulador de enzima não especificado	MPS I	-	Descoberta
Odiparcil	Modulador de proteínas HIV GAGS; Modulador de galactosiltransferase	MPS I	Oral	Ensaio Clínico de Fase II
Oligonucleotide alpha-L-iduronidase	Estimulante de alfa-L-iduronidase	MPS I	Formulação parenteral não especificada	Pré-clínico
Pentosan polysulfate sodium	Inibidor do TNF-alfa; Anti-inflamatório	MPS I	Subcutânea	Ensaio Clínico de Fase III
Peptide-IDUA conjugates	Estimulante de alfa-L-iduronidase	MPS I	Formulação parenteral não especificada	Pré-clínico
RGX-111	Estimulante do gene IDUA	Síndrome de Hurler	Formulação parenteral não especificada	Pré-clínico
SB-318	Estimulante do gene IDUA	MPS I	Intravenosa	Ensaio Clínico de Fase II
Undisclosed chaperone + rhIDUA enzyme replacement therapy	Estimulante de alfa-L-iduronidase	MPS I	Formulação parenteral não especificada	Pré-clínico

Fontes: Cortellist<sup>TM</sup> da Thomson Reuters; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.fda.gov](http://www.fda.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu); GOLDENBERG (2012); TOURBAH (2016). Atualizado em: 03/05/2017.

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A MPS I é uma doença genética hereditária rara, causada pela deficiência na produção da enzima alfa-L-iduronidase, causando o acúmulo de GAGs em vários órgãos. Se manifesta principalmente na primeira década de vida e se caracteriza por uma heterogeneidade de manifestações clínicas, podendo apresentar desde um fenótipo com manifestações mais leves até formas mais graves, que envolvem comprometimento neurológico. Os danos causados aos diversos órgãos comprometem a função de sistemas importantes, como respiratório, nervoso, esquelético, cardíaco, dentre outros, causando variados graus de incapacidades. A TRE com laronidase surgiu como um avanço no tratamento, que até os anos 2000 tinha como base os cuidados paliativos, com manejo clínico dos sintomas e o transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Diante da raridade da doença e do recente advento do tratamento com laronidase, estudos comparativos do efeito da terapia são escassos. Verificou-se a existência de

apenas dois ensaios clínicos, um randomizado e outro não, e um estudo observacional retrospectivo. Os estudos apresentaram um número reduzido de pacientes, com grande variação na idade e no fenótipo da doença, incluindo as formas Hurler, Hurler-Scheie e Scheie. As revisões sistemáticas existentes incluíram somente o ECR, com exceção de um que incluiu também um estudo de fase I/II.

Entre os desfechos de maior relevância verificou-se resultado favorável para laronidase apenas para funções respiratórias que foram avaliadas pelo teste de FVC no ECR e pela ocorrência de infecções respiratórias na coorte retrospectiva. Em relação aos eventos adversos, a laronidase demonstrou ser segura. Os demais desfechos não apresentaram benefício ou não foram avaliados nos estudos.

Quanto aos desfechos de menor relevância, TC6M, IAH, GAGs urinários e hepatomegalia, apresentaram benefício em pelo menos um dos estudos, enquanto crescimento e estado nutricional foram avaliados em apenas um estudo e favoreceram laronidase. O TC6M, que apresentou benefício no ECR, apresentou resultado contrário em duas revisões sistemáticas que incluíram esse estudo.

As evidências disponíveis demonstram um maior destaque para avaliação e benefícios de desfechos de menor relevância, considerados como desfechos intermediários e que não refletem uma avaliação global da evolução da doença. Desfechos de maior relevância como qualidade de vida e redução de complicações da doença, foram pouco explorados nos estudos ou nem foram avaliados.

Diante das evidências disponíveis, há uma recomendação fraca para a inclusão da laronidase no SUS, que se fundamenta também na inexistência de outra alternativa terapêutica para pacientes com idade superior a 2,5 anos e/ou com formas menos graves da doença. Recomenda-se que a incorporação seja acompanhada do monitoramento da efetividade clínica da tecnologia, de forma a fornecer melhor nível de evidência da TRE no tratamento da MPS I.

É importante que sejam implementados e difundidos procedimentos que viabilizem o

diagnóstico precoce da doença, uma vez que o tratamento nos primeiros meses de vida tem demonstrado uma significativa mudança no curso da doença e no desenvolvimento de menos incapacidades, como demonstrado por Gabrielli et al. (2016), ao comparar os efeitos da TRE em dois irmãos que iniciaram o tratamento aos 5 meses e 5 anos de idade.

O transplante de células-tronco hematopoiéticas deve ser considerado como alternativa terapêutica no tratamento da forma mais grave da MPS I em que há comprometimento neurológico. Aldenhoven e colaboradores (2017), avaliaram os efeitos do TCTH em pacientes com síndrome de Hurler a longo prazo e verificaram melhora no curso clínico da doença, com aumento da expectativa de vida.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ALDENHOVEN, M. et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood*, [s.l.], v. 125, n. 13, p.2164-2172, 26 jan. 2015.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos para doenças raras entram em discussão. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/medicamentos-para-doencas-raras-entram-em-discussao/219201?inheritRedirect=false](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/medicamentos-para-doencas-raras-entram-em-discussao/219201?inheritRedirect=false)>. Acesso em: 28 jul. 2017.

A VELLODI, et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Archives Of Disease In Childhood*, [s.l.], v. 76, n. 2, p.92-99, 1 fev. 1997. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.76.2.92>.

BAEHNER, F. et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *Journal Of Inherited Metabolic Disease*, [s.l.], v. 28, n. 6, p.1011-1017, dez. 2005.

BECK, Michael. Therapy for lysosomal storage disorders. *lubmb Life*, [s.l.], p.33-40, 2009.

BECK, Michael et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genetics In Medicine*, [s.l.], v. 16, n. 10, p.759-765, 27 mar. 2014.

BOY, R. et al. Ethical issues related to the access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type I. *Journal Of Medical Ethics*, [s.l.], v. 37, n. 4, p.233-239, 25 jan. 2011

BRASIL. Relatório de Recomendação: Laronidase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo I. Ministério da Saúde. Brasília. 2017. Disponível em:< [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio\\_laronidase\\_MPSI\\_FINAL\\_293\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_laronidase_MPSI_FINAL_293_2017.pdf)>. Acesso em 04 set. 2017.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). CEDAC final recommendation and reasons for recommendation. Laronidase. Disponível em: <[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Aldurazyme\\_2005July14.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Aldurazyme_2005July14.pdf)>. Acesso em 28 jul.2017.

DORNELLES, Alícia Dorneles et al. Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis Type I among patients followed within the MPS Brazil Network. *Genetics And Molecular Biology*, Si, p.9-23, jan. 2014.

DUALIBI, Ana Paula Fiuza Funicello et al. The impact of laronidase treatment in otolaryngological manifestations of patients with mucopolysaccharidosis. *Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology*, [s.l.], v. 82, n. 5, p.522-528, set. 2016.

D'ACO, Kristin et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *European Journal Of Pediatrics*, [s.l.], v. 171, n. 6, p.911-919, 11 jan. 2012

EMA, European Medicines Agency (Org.). SCIENTIFIC DISCUSSION: This module reflects the initial scientific discussion for the approval of Aldurazyme. For information on changes after approval please refer to module 8. 2004. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000477/WC500023375.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000477/WC500023375.pdf)>. Acesso em: 28 jul. 2017.

FEDERHEN, Andressa et al. MPS I and MPS II: Minimal estimated incidence in Brazil and comparison to the rest of the world. *Molecular Genetics And Metabolism*, [s.l.], v. 114, n. 2, p.43-50, fev. 2015. Elsevier BV.

GABRIELLI, Orazio et al. Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up. *Pediatrics*, v.125, n. 1, p.183-7, 2010.

GIUGLIANI, Roberto et al. Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II e VI: recomendações de um grupo de especialistas

brasileiros. Revista da Associação Médica Brasileira, [s.l.], v. 56, n. 3, p.271-277, 2010a. Elsevier BV.

GIUGLIANI, Roberto et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: brief review and guidelines for treatment. Genetics And Molecular Biology, [s.l.], v. 33, n. 4, p.589-604, 2010b

GIUGLIANI, Roberto. Mucopolysaccharidoses: from understanding to treatment, a century of discoveries. Genetics And Molecular Biology, [s.l.], v. 35, n. 41, p.924-931, 2012.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Org.).Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008\\_2009\\_encaa/defaulttabzip\\_brasil.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/defaulttabzip_brasil.shtm)>. Acesso em: 28 jul. 2017.

JAMESON, Elisabeth; JONES, Simon; REMMINGTON, Tracey. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. Cochrane Database Of Systematic Reviews, [s.l.], p.1-21, 1 abr. 2016.

JURECKA, Agnieszka et al. Prevalence rates of mucopolysaccharidoses in Poland. Journal Of Applied Genetics, [s.l.], v. 56, n. 2, p.205-210, 4 dez. 2014.

KAKKIS, Emil D. et al. Enzyme-Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis I. New England Journal Of Medicine, [s.l.], v. 344, n. 3, p.182-188, 18 jan. 2001. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).

LEBOWITZ, J. H..A breach in the blood-brain barrier. Proceedings Of The National Academy Of Sciences, [s.l.], v. 102, n. 41, p.14485-14486, 3 out. 2005.

MEIKLE, Peter J..Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. Jama, [s.l.], v. 281, n. 3, p.3-249, 20 jan. 1999. American Medical Association (AMA).

MOORE, David et al. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler,

Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. Orphanet Journal Of Rare Diseases, [s.l.], v. 3, n. 1, p.3-24, 2008. Springer Nature.

MUENZER, J.; WRAITH, J. E.; CLARKE, L. A.. Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. Pediatrics, [s.l.], v. 123, n. 1, p.19-29, 1 jan. 2009.

MUÑOZ-ROJAS, María Verónica et al. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. Journal Of Inherited Metabolic Disease, [s.l.], v. 34, n. 5, p.1029-1037, 4 maio 2011.

NELSON, J..Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland.Human Genetics, [s.l.], v. 101, n. 3, p.355-358, 11 dez. 1997.

NEUFELD, Elizabeth F; MUENZER, Joseph.The Mucopolysaccharidoses. In: VALLE, David et al (Ed.). The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: Mcgraw-hill, 2014. Cap. 136.

OU, Li; PRZYBILLA, Michael J.; WHITLEY, Chester B..Phenotype prediction for mucopolysaccharidosis type I by in silico analysis. Orphanet Journal Of Rare Diseases, [s.l.], v. 12, n. 1, p.06-78, 4 jul. 2017.

PASTORES, Gregory M. et al. The MPS I registry: Design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. Molecular Genetics And Metabolism, [s.l.], v. 91, n. 1, p.37-47, maio 2007.

PÉREZ-LÓPEZ, Jordi et al. Efficacy of laronidase therapy in patients with mucopolysaccharidosis type I who initiated enzyme replacement therapy in adult age.A systematic review and meta-analysis. Molecular Genetics And Metabolism, [s.l.], v. 121, n. 2, p.138-149, jun. 2017.

RU, Minke H de et al. Enzyme Replacement Therapy and/or Hematopoietic Stem Cell

Transplantation at diagnosis in patients with Mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*, [s.l.], v. 6, n. 1, p.6-55, 2011.

SCOTTISH MEDICINE CONSORTIUM (SMC). Laronidase(Aldurazyme) Resubmission. Disponível em: <  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/files/laronidase\\_\\_Aldurazyme\\_\\_Resubmission.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/laronidase__Aldurazyme__Resubmission.pdf)>. Acesso em 04 jan. 2017.

SOLIMAN, O. I. I. et al. Cardiac abnormalities in adults with the attenuated form of mucopolysaccharidosis type I. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, [s.l.], v. 30, n. 5, p.750-757, 14 jun. 2007. Springer Nature.

SOUZA, Mônica Vinhas de et al. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. *Ciência & Saúde Coletiva*, [s.l.], v. 15, n. 3, p.3443-3454, nov. 2010.

WRAITH, J. E. et al. Enzyme Replacement Therapy in Patients Who Have Mucopolysaccharidosis I and Are Younger Than 5 Years: Results of a Multinational Study of Recombinant Human alpha-L-Iduronidase (Laronidase). *Pediatrics*, [s.l.], v. 120, n. 1, p.37-46, 1 jul. 2007. American Academy of Pediatrics (AAP).

WYNN, Robert F. et al. Improved Metabolic Correction in Patients with Lysosomal Storage Disease Treated with Hematopoietic Stem Cell Transplant Compared with Enzyme Replacement Therapy. *The Journal of Pediatrics*, [s.l.], v. 154, n. 4, p.609-611, abr. 2009.