



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

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

PTC 03/2018

**Eficácia, efetividade, segurança e estimativa simplificada
de impacto orçamentário de elosulfase alfa para
mucopolissacaridose IVA**

**Efficacy, effectiveness, safety and simplified estimate of budgetary
impact of elosulfase alfa for
mucopolysaccharidosis IVA**
**Eficacia, efectividad, seguridad y estimación simplificada de impacto
presupuestario de elosulfasa alfa para
mucopolisacaridosa IVA**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
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.ccates.org.br>

Elaboração:

Mariana Michell Barbosa
CCATES/UFMG

Carolina Zampirolli Dias
CCATES/UFMG

Vânia Eloísa de Araújo Silva
CCATES/UFMG

Revisão Técnica:

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

Prof.^a Juliana Alvares 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: Elosulfase alfa

Indicação: Terapia de reposição enzimática (TRE) da mucopolissacaridose IVA (doença de Morquio A)

Caracterização da tecnologia: A elosulfase alfa é uma variante da enzima humana N-acetilgalactosamina-6-sulfatase humana (GALNS), produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando cultura de células de ovário de hamster chinês. A dose recomendada de elosulfase alfa é de 2 mg/Kg de peso corporal, administrada uma vez por semana.

Pergunta: A elosulfase alfa é segura e eficaz para o tratamento da mucopolissacaridose IVA?

Busca e análise de evidências científicas: A busca de evidências foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase, Lilacs, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) e Cochrane Library. Além disso, a pesquisa foi suplementada por consulta na base ClinicalTrials.gov para identificação de possíveis estudos previamente registrados e não publicados. Após a realização da busca nas bases de dados, 235 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Dois revisores independentes selecionaram 30 estudos para leitura na íntegra e, desses, apenas um estudo foi incluído. Trata-se de um ensaio clínico de fase III randomizado, placebo-controlado, triplo-cego, multinacional e multicêntrico, com 24 semanas de seguimento.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: O estudo avaliou apenas desfechos considerados menos relevantes, tais como caminhada de 6 minutos e subida de escada de 3 minutos. Foi encontrado um benefício pequeno, mas estatisticamente significativo com o uso da TRE em comparação com placebo.

Análise de impacto orçamentário: Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição do medicamento elosulfase alfa. Para o cálculo do número de pacientes com MPS IVA a serem tratados com elosulfase alfa foi considerada a prevalência encontrada por Vieira *et al.* (2008) de 15 pacientes com MPS IVA no total da população brasileira no ano de 2006. Para os anos subsequentes ao ano de 2006,

foram considerados uma incidência de MPS IVA de 1 a cada 1.179.000 nascidos vivos (Leadley *et al.*, 2014). O horizonte temporal assumido foi de três anos contados a partir do ano de 2017. A estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de elosulfase alfa no Sistema Único de Saúde (SUS) estaria entre R\$ 175 milhões e R\$ 219 milhões no primeiro ano de incorporação.

Recomendação: Baseando-se na escassez, incerteza e fragilidade das evidências sobre a eficácia, efetividade e segurança da elosulfase alfa para o tratamento da MPS IVA, juntamente com o custo elevado em relação aos benefícios oferecidos, a intensidade de recomendação deste PTC é fraca contra a incorporação da elosulfase alfa no SUS. Porém, acredita-se que caso ocorra uma considerável redução do preço de aquisição da elosulfase alfa, através da negociação entre o Ministério da Saúde (MS) e a BioMarin®, o cenário pode tornar-se mais atrativo. Outra possibilidade de negociação entre o MS e o fabricante seria a proposta de incorporação vinculada à avaliação de desempenho e *risk sharing* (compartilhamento de risco) com incorporação da elosulfase alfa no SUS para pacientes com MPS IVA sem lesões ósseas graves.

ABSTRACT

Technology: Elosulfase alfa

Indication: Enzyme replacement therapy (ERT) of mucopolysaccharidosis (MPS) IVA (Morquio A disease)

Technology Characterization: Elosulfase alfa is a variant of the human enzyme N-acetylgalactosamine-6-sulfatase, produced by recombinant DNA technology, using ovary cell culture of Chinese hamster. The recommended dose of elosulfase alfa is 2 mg / kg body weight, given once a week.

Question: Is elosulfase alfa safe and efficacy for the treatment of mucopolysaccharidosis IVA?

Search and analysis of scientific evidence: The search for evidence was performed in the following databases: PubMed, Embase, Lilacs, Center for Reviews and Dissemination (CRD) and Cochrane Library. In addition, the study was supplemented by consultation at the ClinicalTrials.gov database to identify possible previously registered and unpublished studies. After the search in the databases, 235 titles (including duplicates) were located. Two independent reviewers selected 30 studies for full reading, of which only one study was included. This study is a randomized, placebo-controlled, triple-blind, multinational, multi-center phase III clinical trial with a 24-week follow-up.

Summary of results of selected studies: The study evaluated only outcomes considered less relevant, such as a 6-minute walk and a 3-minute climb. A small benefit, although statistically significant, was found with the use of ERT compared with placebo.

Budgetary impact analysis: The costs assumed in this analysis were restricted to the acquisition of the drug elosulfase alfa. For the calculation of the number of patients with MPS IVA to be treated with elosulfase alfa we considered the prevalence found by Vieira *et al.* (2008), in which there was 15 patients with MPS IVA in the total Brazilian population in 2006. After 2006, an incidence of MPS IVA was considered from 1 to 1,179,000 live births (Leadley *et al.* 2014). The assumed time horizon was three years

from the 2017. The estimated budget impact of the incorporation of elosulfase alfa into the Nacional Health System (*Sistema Único de Saúde -SUS*) would be between R\$ 175 million and R\$ 219 million in the first year of incorporation.

Recommendation: Based on the scarcity, uncertainty, and fragility of the evidence on the efficacy, safety and effectiveness of elosulfase alfa for the treatment of MPS IVA, besides the high cost in relation to the benefits offered, the recommendation intensity of this document is weak against the incorporation of elosulfase alfa in SUS. However, it is believed that in the event of a substantial reduction in the purchase price of elosulfase alfa, through negotiation between the Ministry of Health (MH) and BioMarin®, the scenario may become more attractive. Another possibility of negotiation between the MH and the manufacturer would be the proposal of incorporation linked to the performance evaluation and risk sharing with incorporation of the elosulfase alfa in the SUS for patients with MPS IVA without serious bone lesions.

RESÚMEN

Tecnología: Elosulfasa alfa

Indicación: Terapia de reposición enzimática (TRE) de la mucopolisacaridosa IVA (enfermedad de Morquio A)

Caracterización de la tecnología: La elosulfasa alfa es una variante de la enzima humana N- acetilgalactosamina-6-sulfatasa humana (GALNS), producida por tecnología de ADN recombinante, utilizando cultivo de células de ovario de hámster chino. La dosis recomendada de eslabonesa alfa es de 2 mg / kg de peso corporal, administrada una vez por semana.

Pregunta: ¿La elosulfasa alfa es segura y eficaz para el tratamiento de la mucopolisacaridosa del IVA?

La investigación de evidencia se realizó en las siguientes bases de datos: PubMed, Embase, Lilacs, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) y Cochrane Library. Además, la investigación fue suplementada por consulta en la base ClinicalTrials.gov para identificación de posibles estudios previamente registrados y no publicados. Después de la realización de la búsqueda en las bases de datos, se registraron 235 títulos (incluyendo duplicados). Dos revisores independientes seleccionaron 30 estudios para lectura íntegra y, de esos, sólo un estudio fue incluido. Se trata de un ensayo clínico de fase III aleatorizado, controlado con placebo, triple ciego, multinacional y multicéntrico, con 24 semanas de seguimiento.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: El estudio evaluó sólo los resultados considerados menos relevantes, como la caminata de 6 minutos y la subida de escalera de 3 minutos. Se encontró un beneficio pequeño, pero estadísticamente significativo con el uso de la TRE en comparación con el placebo.

Análisis de impacto presupuestario: Los costos asumidos en este análisis fueron restringidos a los de adquisición del medicamento elosulfasa alfa. Para el cálculo del número de pacientes con MPS IVA a ser tratados con el elosulfasa alfa fue considerada la prevalencia encontrada por Vieira et al. (2008) de 15 pacientes con MPS IVA en el total de la población brasileña en el año 2006. Para los años subsiguientes al año 2006,

fueron considerados una incidencia de MPS IVA de 1 de cada 1.179.000 nacidos vivos (Leadley et al., 2014). El horizonte temporal asumido fue de tres años contados a partir del año 2017. La estimación de impacto presupuestario resultante de la incorporación de elosulfasa alfa en el Sistema Único de Salud (SUS) estaría entre R \$ 175 millones y R \$ 219 millones en el primer año de incorporación.

Recomendación: Basándose en la escasez, incertidumbre y fragilidad de las evidencias sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la elosulfasa alfa para el tratamiento de la MPS IVA, junto con el costo elevado en relación a los beneficios ofrecidos, la intensidad de recomendación de este PTC es débil contra la incorporación de la elosulfasa alfa en el SUS. Sin embargo, se cree que si se produce una considerable reducción del precio de adquisición de la elosulfasa alfa, a través de la negociación entre el Ministerio de Salud (MS) y BioMarin®, el escenario puede llegar a ser más atractivo. Otra posibilidad de negociación entre el MS y el fabricante sería la propuesta de incorporación vinculada a la evaluación de desempeño y risk sharing (compartimiento de riesgo) con incorporación de la elosulfasa alfa en el SUS para pacientes con MPS IVA sin lesiones óseas graves.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDEC	<i>Canadian Drug Expert Committee</i>
C6S	<i>Chondroitin-6-sulfate</i>
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEV	<i>Forced Expiratory Volume</i>
FVC	<i>Forced Vital Capacity</i>
GAGs	Glicosaminoglicano
GALNS	N-acetilgalactosamina-6-sulfatase
KS	<i>Keratan Sulfate</i>
M6P	<i>Manose-6-Phosphate</i>
MPS	Mucopolissacaridose
MPS IVA	Mucopolissacaridose tipo IVA
MPS IVB	Mucopolissacaridose tipo IVB
MS	Ministério da Saúde
NICE	<i>National Institute for Care and Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF-α	<i>Tumour Necrosis Factor-Alpha</i>
TRE	Terapia de Reposição Enzimática

SUMÁRIO

1. CONTEXTO	11
2. CONDIÇÃO CLÍNICA	12
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA CONDIÇÃO CLÍNICA	13
2.2 TRATAMENTO RECOMENDADO	14
2.2.1 Tratamento sintomático	14
2.2.2 Terapia de Reposição Enzimática (TRE)	15
2.2.3 Transplante de células hematopoiéticas	16
2.2.4 Terapia gênica	17
3. A TECNOLOGIA	18
3.1 Aspectos farmacotécnicos, farmacodinâmicos e farmacocinéticos e	18
3.2 Registro sanitário de medicamentos	19
4. ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS	23
4.1 Bases de Dados e Estratégia de Busca	23
4.2 Critérios de inclusão e seleção dos estudos	25
4.3 Avaliação do risco de viés	26
4.4 Descrição das Evidências Clínicas	27
5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	30
6. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	34
7. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	36
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

1. CONTEXTO

Em 2017, o Conselho Nacional de Justiça solicitou ao Centro Colaborador do Sistema Único de Saúde (SUS) para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) a elaboração de parecer técnico-científico sobre a elosulfase alfa para mucopolissacaridose tipo IVA 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. CONDIÇÃO CLÍNICA

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças genéticas raras que compreendem disfunções de armazenamento lisossomal causadas pela deficiência de enzimas específicas, necessárias para o catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAGs). Os GAGs são componentes da matriz extracelular que formam glicoproteínas macromoleculares, os chamados proteoglicanos, que dão elasticidade aos tecidos e os capacitam a manter sua formação característica (MATTE, 1998).

Devido a essa deficiência, ocorre um acúmulo de GAGs em vários órgãos e tecidos dos pacientes afetados pelas MPS, levando ao aparecimento de uma série de sinais e sintomas, integrantes de um quadro clínico multissistêmico (TOMATSU *et al.*, 2011). Foram identificados 11 diferentes defeitos enzimáticos que causam sete tipos de MPS. A doença de Morquio ou mucopolissacaridose tipo IV (MPS IV) é causada pela deficiência de duas enzimas, a N-acetilgalactosamina-6-sulfatase (*galactosamine (N-acetyl)-6-sulfatase*- GALNS) na MPS IVA, e a beta-galactosidase, na MPS IVB (NEUFELD *et al.*, 2001).

A MPS IVA é uma doença lisossômica de herança autossômica recessiva, caracterizada pela ausência ou redução acentuada na atividade da GALNS (TOMATSU *et al.*, 2011). Essa deficiência resulta no acúmulo de substratos de sulfato de queratano (*Keratan Sulfate* - KS) e sulfato de condroitina 6 (*Chondroitin-6-sulfate* - C6S) no compartimento lisossomal das células de todo o corpo (KHEDHIRI *et al.*, 2011). Esse acúmulo leva à disfunção celular, à disfunção tecidual e finalmente à disfunção de órgãos e sistemas, sendo os danos mais frequentes em tecidos ricos de GAGs, como as cartilagens, córnea e válvulas cardíacas (DVORAK-EWELL *et al.*, 2010; HENDRIKSZ *et al.*, 2013).

Os fenótipos dos pacientes com MPS IVA são variados, coexistindo a forma clássica, na qual o acometimento é grave e as formas mais leves, nas quais os sinais e sintomas são mais atenuados. Diferentes quadros clínicos existem devido à variabilidade das mutações genéticas causadoras da doença. A maioria dos pacientes não apresenta sinais e sintomas da doença ao nascimento, com progressão da doença em poucos anos, e a idade de início das manifestações clínicas pode variar significativamente entre os pacientes, a depender da mutação genética que o acometa (HARMATZ *et al.*,

2013). Os pacientes com a forma clássica da doença apresentam expectativa de vida de duas a três décadas. Já as formas mais atenuadas apresentam expectativa de vida média de 70 anos de idade (TOMATSU *et al.*, 2011; HENDRIKSZ *et al.*, 2013).

As manifestações clínicas da MPS IVA são multissistêmicas com a predominância da displasia esquelética, levando à baixa estatura acentuada e tronco curto, hepatoesplenomegalia, displasia ortodôntica esquelética e função mental preservada. Essas manifestações ósseas tão exacerbadas, juntamente com o desenvolvimento cognitivo e mental preservados, podem ser utilizadas na distinção da MPS IVA em relação às demais MPS (MONTANO *et al.*, 2007).

O diagnóstico da MPS IVA inicia-se com a suspeita clínica e a análise de imagens radiográficas, sendo preliminarmente confirmado com exames laboratoriais, incluindo a dosagem, concentração e tipo de GAGs na urina. Os resultados dos exames laboratoriais orientam a direção do diagnóstico definitivo, que é realizado através de testes enzimáticos, demonstrando a atividade deficiente da enzima (WOOD *et al.*, 2013). Além disso, é possível realizar análise molecular do gene da GALNS para a identificação das mutações causadoras da doença (HENDRIKSZ *et al.*, 2013).

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA CONDIÇÃO CLÍNICA

De maneira geral, ao considerar todas as MPS, estima-se uma incidência de 1 a cada 25.000 nascimentos. Já para cada uma das diferentes MPS, estima-se um valor de 1 a cada 100.000 nascimentos (TOMATSU, *et al.*, 2015). A MPS IVA tem incidências que variam de 1:76.000 para 1:640.000 nascidos vivos entre as diferentes populações (HENDRIKSZ *et al.*, 2013). Sendo 1:76.000 nascidos vivos na Irlanda do Norte, 1:450.000 na Holanda e Portugal, 1:640.000 no Oeste da Austrália (HENDRIKSZ *et al.*, 2013; MORRONE *et al.*, 2014).

No Brasil, os dados epidemiológicos das MPS são escassos. Vieira e colaboradores (2008) relataram uma prevalência de 249 pacientes com MPS no Brasil no ano de 2006, dos quais 15 tinham MPS IVA. Em uma revisão sistemática com meta-análise, Leadley e colaboradores (2014) calcularam uma incidência de MPS IVA de 1 a cada 1.179.000 nascidos vivos na população brasileira.

2.2 TRATAMENTO RECOMENDADO

2.2.1 Tratamento sintomático

O tratamento não específico das manifestações clínicas da MPS IVA inclui uma abordagem multidisciplinar. A maioria dos pacientes exige cuidados de diversos especialistas, como cardiologistas, neurologistas, pneumologistas, otorrinolaringologistas, oftalmologistas, ortopedistas, fisioterapeutas, dentistas entre outros. Este tipo de tratamento pode aumentar a expectativa de vida dos pacientes e melhorar sua qualidade de vida e de seus familiares (MUENZER, 2004).

As intervenções cirúrgicas são muitas vezes necessárias aos pacientes com MPS IVA, objetivando resolver problemas comumente apresentados por eles, tais como: o mau alinhamento das extremidades inferiores, a subluxação do quadril e/ou dor no quadril, a instabilidade da coluna cervical superior e/ou cifose progressiva toracolombar (REGIER *et al.*, 2013).

Como esses pacientes apresentam acometimento da via aérea superior devido ao acúmulo de GAGs, tratamentos como tonsilectomia (excisão das amígdalas) e adenoidectomia (remoção da adenóide) são recomendados para evitar infecções respiratórias frequentes, apneia do sono e dificuldade respiratória. Essas intervenções buscam melhorar o estado respiratório, além de corrigir a disfunção do tubo de Eustáquio e a obstrução das vias aéreas desses indivíduos. Em alguns casos, a traqueostomia também pode ser necessária (MONTANO *et al.*, 2007; TOMATSU *et al.*, 2011).

Pacientes com MPS IVA exigem excelente higiene dental uma vez que apresentam dentes pequenos e espaçados, com esmalte anormalmente fino e formação frequente de cáries. O tratamento deve limitar-se a regimes preventivos envolvendo análise e aconselhamento dietético, instruções de escovação dentária, fluoretos tópicos e selantes de fissura. Antes e depois de qualquer tratamento odontológico deve ser utilizada profilaxia para endocardite bacteriana. Se houver necessidade de remoção de dentes sob anestesia, o procedimento deve ser feito em um hospital com um anestesista experiente e treinado no manejo da doença, uma vez que esses pacientes

apresentam obstrução das vias aéreas. O tratamento ortodôntico e prostodôntico mostraram ser eficazes na correção da má oclusão e na melhora da função mastigatória (ONÇA *et al.*, 2006).

Como resultado do armazenamento de GAGs, é comum que pacientes com MPS IVA apresentem uma leve opacificação da córnea, que resulta em fotofobia como o principal sintoma associado. O transplante de córnea é uma opção para a melhora das complicações oftalmológicas desses indivíduos, porém os resultados em longo prazo nem sempre são bem sucedidos. O uso de óculos escuros e tampão também são recomendados nesses casos (TOMATSU *et al.*, 2011).

Para os problemas de audição, tubos de ventilação podem minimizar as sequelas de longo prazo dos episódios frequentes de otite média aguda e derrames de orelha média crônica e é recomendada em indivíduos gravemente afetados. O uso de aparelhos auditivos pode beneficiar pacientes com MPS IVA (TOMATSU *et al.*, 2011).

O monitoramento frequente da função e do tamanho dos ventrículos cardíacos com ecocardiograma é recomendado para esses pacientes. Além disso, em pacientes com anormalidades cardíacas se faz necessária a profilaxia da endocardite bacteriana (TOMATSU *et al.*, 2011).

Em casos de alguma restrição significativa do movimento das articulações ou da superflexão das articulações, os exercícios de amplitude de movimento podem ser indicados com o objetivo de diminuir a sua progressão. No início do curso clínico da doença, exercícios como: nadar, caminhar, galopar a cavalo, desenhar, escrever manualmente, tocar teclado e datilografar parecem oferecer benefícios na preservação da função articular, habilidades motoras finas e resistência física. A utilização da tala de punho e das chaves de plástico também pode beneficiar a função das habilidades motoras finas. A indicação do tipo de fisioterapia e seus benefícios no paciente MPS IVA são variáveis de acordo com cada paciente (TOMATSU *et al.*, 2011).

2.2.2 Terapia de Reposição Enzimática (TRE)

A terapia de reposição enzimática (TRE) baseia-se na restituição da enzima faltante por meio de infusões intravenosas regulares (MUENZER, 2004). Os resultados da TRE

variam consideravelmente entre as diferentes MPS e entre seus pacientes. Acredita-se que pacientes com manifestações mais atenuadas são mais propensos a responder a esse tipo de terapia. Além disso, características como a idade de início, a rapidez de progressão e a presença ou ausência de envolvimento neurológico também influenciam na resposta a esse tratamento (DESNICK, 2004).

A TRE de GALNS com a elosulfase alfa é o primeiro tratamento não paliativo bem sucedido para pacientes com MPS IVA (ALGAHIM & ALMASSI, 2013). Essa terapia objetiva fornecer a enzima exógena GALNS, que será captada para o interior dos lisossomos, aumentando o catabolismo dos GAGs (KS e C6S). A captação de enzimas pelas células para o interior dos lisossomos é mediada por receptores manose-6-fosfato (*Manose-6-Phosphate* - M6P) levando à reposição da atividade GALNS e à eliminação de KS e C6S (WRAITH *et al.*, 2007; VIMIZIN, 2017).

A elosulfase alfa, quando administrada por via intravenosa, tem uma meia-vida curta na circulação, uma vez que se liga rapidamente aos receptores M6P e difunde-se a órgãos como fígado, rins e baço. A enzima não consegue penetrar em tecidos com fraco fluxo vascular (como a cartilagem) em pacientes com MPS IVA. Dessa forma, a TRE tem um efeito limitado para lesões de osso e cartilagem nesses pacientes, mesmo após tratamento prolongado (TOMATSU *et al.*, 2015; VIMIZIM, 2017).

2.2.3 Transplante de células hematopoiéticas

O transplante de células hematopoiéticas foi proposto como um tratamento para doenças de depósito lisossomal, com objetivo de repor as células que produzem a enzima, utilizando as células do doador (CHINEN *et al.*, 2014; PRASAD & KURTZBERG, 2010). Essas células podem migrar para o cérebro e outros órgãos provendo terapia enzimática permanente com ganho somático, melhora da função neurocognitiva e da qualidade de vida, além de prolongar a sobrevivência, especialmente quando realizado de forma precoce (PRASAD & KURTZBERG, 2010; BOY & SCHWART, 2011; BOUZIDI *et al.*, 2007).

Atualmente existe apenas um caso relatando o transplante de células hematopoiéticas em paciente com MPS IVA. O paciente apresentava uma forma grave de Morquio A e

recebeu o transplante em idade avançada, com 15 anos e 8 meses de idade, o que possivelmente foi o motivo de o procedimento não ter sido considerado muito eficaz. O paciente apresentava grave acometimento ósseo e esse tecido é protegido por uma membrana que dificulta a passagem das células e da enzima para o seu interior (TOMATSU *et al.*, 2011). Porém, diversos outros desfechos se alteraram após dois anos da intervenção, tais como, a atividade enzimática de GALNS em receptores dos glóbulos brancos de aproximadamente 50% dos níveis normais, preservado por nove anos, radiografias com o trocânter maior e menor do fêmur emergindo; ronco e falta de ar reduziram, o que coincidiu com a remissão da disfunção pulmonar. Além disso, com osteotomias de correção para o *genu valgum*, o paciente passou a caminhar por 100 metros com órteses de tornozelo e por 400 metros com órteses de quadril Joelho-tornozelo-pé, embora tenha apresentado dor nos tornozelos após a caminhada. Apesar das melhoras observadas, problemas como a restrição da atividade física, as articulações superflexoras (mãos e dedos) e a opacificação da córnea ainda permaneceram sem solução (TOMATSU *et al.*, 2015).

2.2.4 Terapia gênica

A terapia gênica é vista como uma promessa futura para uma cura para as doenças de depósito lisossomal, fornecendo aos pacientes uma fonte endógena de enzima, por meio de uma cópia do gene para a proteína defeituosa. Duas diferentes abordagens da terapia gênica estão sendo pesquisadas. Uma envolve a entrega direta de genes a órgãos específicos, como o sistema nervoso central, usando vetores virais. A outra envolve a alteração gênica de células-tronco hematopoiéticas de pacientes para produzir enzimas deficientes e, em seguida, repor as células alteradas (WILCOX, 2004; YEW & CHENG, 2001).

3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento/Intervenção terapêutica

Via de administração: Intravenosa

Nome comercial: Vimizim®

Fabricante: BioMarin®

Apresentação: Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 5 mg de elosulfase alfa. Deve ser conservado em frigorífico (2°C – 8°C).

Registro na ANVISA: 1733300020011

Indicação aprovada na ANVISA segundo a bula: Vimizim® é indicado para o tratamento da mucopolissacaridose, tipo IVA (Síndrome de Morquio A, MPS IVA) em doentes de todas as idades.

3.1 Aspectos farmacotécnicos, farmacodinâmicos e farmacocinéticos e

Cada um mililitro de solução de Vimizim® contém 1 mg de elosulfase alfa. A apresentação registrada pela Anvisa é um frasco de vidro de 5 mL contendo 5 mg de elosulfase alfa. O medicamento destina-se à infusão intravenosa e é fornecido como uma solução estéril, apirogênica, de tonalidade de incolor a amarelo pálido, transparente a levemente opalescente. Antes da administração, esta deve ser diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9% (VIMIZIM, 2017).

Além dos 5 mg de elosulfase alfa, a solução apresenta os seguintes excipientes: 13,6 mg de acetato de sódio tri-hidratado, 34,5 mg de fosfato de sódio monobásico monohidratado, 31,6 mg de cloridrato de L-arginina, 100 mg de sorbitol e 0,5 mg de polissorbato 20. A solução de VIMIZIM® apresenta pH entre 5,0 e 5,8 (VIMIZIM, 2017).

O efeito farmacodinâmico da elosulfase alfa foi avaliado por reduções nos níveis de KS na urina. A associação dos níveis de KS na urina com manifestações clínicas não foram estabelecidas. Da mesma forma, nenhuma associação foi observada entre o desenvolvimento de anticorpos e os níveis de KS na urina (VIMIZIM, 2017).

Após 22 semanas de tratamento com elosulfase alfa, a área sob a curva (AUC_{0-t}) média, que representa a medida da quantidade de fármaco que penetra na circulação sistêmica, aumentou 181% e a concentração máxima ($C_{máx}$) de elosulfase na circulação aumentou 192%, quando comparado à primeira semana de tratamento. O tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) da elosulfase alfa aumentou de 7,52 minutos na primeira semana de tratamento para 35,9 minutos na 22ª semana de tratamento (VIMIZIM, 2017).

Pacientes do sexo masculino e feminino tiveram depuração (*clearance*) comparável de elosulfase alfa, que não variou com idade ou peso após 22 semanas de TRE. Na avaliação do impacto dos anticorpos na farmacocinética da elosulfase alfa, nenhuma associação foi aparente entre a titulação total de anticorpos e a depuração do medicamento. Entretanto, os pacientes tratados semanalmente com a dose de 2 mg/Kg de elosulfase alfa e com respostas positivas de anticorpos neutralizadores, tiveram valores reduzidos de depuração total (CL) e $t_{1/2}$ prolongado. Apesar da alteração do perfil farmacocinético, a presença de anticorpos neutralizadores não afetou a farmacodinâmica, a eficácia e a segurança nos pacientes tratados com elosulfase alfa. Nenhum acúmulo de elosulfase alfa no plasma foi evidente após a dosagem semanal (VIMIZIM, 2017).

3.2 Registro sanitário de medicamentos

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é uma autarquia do governo federal que, dentre outras atribuições, outorga o registro sanitário a medicamentos de produção industrial, o que permite sua comercialização no mercado brasileiro. Antes de solicitar o registro de um medicamento a empresa deve possuir certificado de Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) que comprova que a empresa está autorizada a exercer as atividades descritas no documento. A autorização de funcionamento engloba a matriz e filial e deve e deve ser solicitada independentemente da matriz localizar-se dentro ou fora do Brasil (BRASIL, 2014).

Com o certificado de AFE, a empresa deve solicitar a Licença de Funcionamento (LF) à instância local de vigilância sanitária. No caso de medicamentos produzidos fora do Brasil, a importadora/transportadora deve solicitar a LF. No caso de empresas que não

possuem filial no país, a importadora/transportadora deve solicitar tanto AFE quanto LF (ANVISA, 2017).

As Boas Práticas de Fabricação abrangem um conjunto de medidas que devem ser adotadas pelas indústrias a fim de garantir a qualidade sanitária e a conformidade dos produtos com os regulamentos técnicos. Antes de solicitar o registro de um medicamento, a empresa deve possuir o Certificado de Boas Práticas (CBPF) que é fornecido a cada unidade participante de sua cadeia de produção, seja no país ou no exterior (BRASIL, 2013).

A petição de registro de medicamentos biológicos, que é o caso de medicamentos para terapia de reposição enzimática, deve conter, dentre outros documentos, o Relatório de Experimentação Terapêutica. Nesse documento são descritos todos os estudos não-clínicos, como também os protocolos e relatórios completos dos ensaios clínicos fases I, II e III. No caso de medicamentos biológicos para o tratamento de doença grave e/ou de alta mortalidade está prevista a possibilidade de o registro ser concedido com ensaios clínicos fase II já concluídos e com ensaios fase III em andamento (BRASIL, 2010). Segundo a Anvisa, em 2016 o tempo médio de análise de registro de medicamento biológico foi de 543 dias. No mesmo ano, o tempo médio de análise de medicamento inovador, que pode ou não ser biológico e no qual se enquadram medicamentos para MPS, foi de 1224 dias (ANVISA, 2017).

O medicamento Vimizim® (elosulfase alfa) foi registrado no país em 08/12/2014, com o registro de número 1733300020011, na forma farmacêutica de solução injetável, com o intuito de tratar a MPS IVA.

3.2.1 Designação de Medicamento para Doença Rara

Em junho de 2017 a Diretoria Colegiada publicou a 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. Segundo a proposta, fica instituída a “Designação de Medicamento para Doença Rara”, a qual pode ser

solicitada à ANVISA durante a preparação de ensaios clínicos conduzidos no país, ou antes da petição de registro do medicamento, estando prevista a designação pela Agência independentemente de solicitação (Figura 1) (ANVISA, 2017). A proposta considera doença rara aquela que afeta até sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos, conforme definido pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (ANVISA, 2017). Nesse caso o medicamento pode ser candidato à “Designação de Medicamento para Doença Rara” se alterar de forma significativa a evolução ou possibilite a remissão da doença ou condição associada à morbidade irreversível ou a alta probabilidade de morte, a menos que o curso da doença seja interrompido (ANVISA, 2017).

A designação do medicamento garante a análise mais rápida e acompanhamento especial de ensaio clínico realizado no país, bem como emissão do CBPF e avaliação de petição de registro com prazos mais curtos. Também fica estabelecido que, quando for considerado inviável, não é necessária a apresentação de ensaio clínico fase III no Relatório de Experimentação Terapêutica. Fica ainda estabelecido que a solicitação de registro pode ser instruída de acordo com o formato *Common Technical Document* (CTD), previsto no guia M4 do *International Conference on Harmonization* (ICH), facultando à empresa que apresente os mesmos documentos que já tenha apresentado para a solicitação de registro em países que também adotem este formato (ANVISA, 2017).

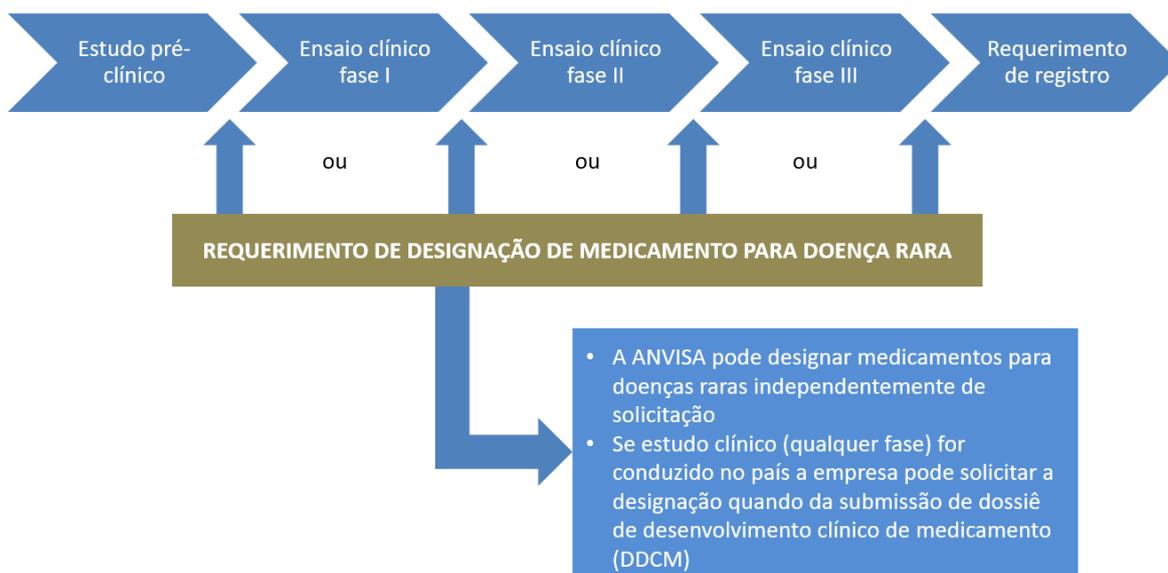


Figura 1. Processo de registro do medicamento para doenças raras.

4. ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS

4.1 Bases de Dados e Estratégia de Busca

O presente parecer técnico-científico (PTC) foi elaborado com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da elosulfase alfa no tratamento da MPS IVA. Para sua elaboração, estabeleceu-se uma pergunta, cuja estruturação se encontra no Quadro 1.

Quadro 1. Pergunta estruturada utilizada para elaboração do PTC

P	População	Crianças e adultos com mucopolissacaridose IVA
I	Intervenção	Reposição enzimática com elosulfase alfa
C	Comparadores	Placebo e/ou transplante de medula
O	(Outcomes) Desfechos	<p>De maior relevância: sobrevida, qualidade de vida, número de infecções do trato respiratório, manifestações cardiológicas, eventos adversos, crises convulsivas, doenças osteoarticulares e doença ocular.</p> <p>De menor relevância: índice de apneia-hipopneia (IAH), teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), capacidade funcional, glicosaminoglicanos (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.</p>
S	(Study) Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECR), ECR abertos, EC não-randomizados controlados ou não (quasi-experimentos) e estudos observacionais.

Pergunta: A reposição enzimática com elosulfase alfa é eficaz e segura para o tratamento de mucopolissacaridose IVA?

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 2.

Quadro 2. Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Base eletrônica	Termos da busca	Número de artigos recuperados
<i>Medline (via Pubmed)</i>	(((((((((((((((((((((((("eccentro osteochondrodysplasia") OR "eccentro osteochondrodysplasia") OR "Morquio Disease") OR "Morquio syndrome protein, human") OR "mucopolysaccharidosis type IVA protein, human") OR "Disease, Morquio") OR "Mucopolysaccharidosis Type IV") OR "IV, Mucopolysaccharidosis Type") OR "IVs, Mucopolysaccharidosis Type") OR "Mucopolysaccharidosis Type IVs") OR "Type IV, Mucopolysaccharidosis") OR "Type IVs, Mucopolysaccharidosis") OR "Morquio's Disease") OR "Disease, Morquio's") OR "Morquios Disease") OR "Morquio Syndromes") OR "Syndrome, Morquio") OR "Syndromes, Morquio") OR "Mucopolysaccharidosis Type IV A") OR "Morquio A Disease") OR "Disease, Morquio A") OR "Mucopolysaccharidosis Type IVA") OR "MPS IV A") OR "MPS IVA") OR "Galactosamine-6-Sulfatase Deficiency") OR "Deficiencies, Galactosamine-6-Sulfatase") OR "Deficiency, Galactosamine-6-Sulfatase") OR "Galactosamine 6 Sulfatase Deficiency") OR "Galactosamine-6-Sulfatase Deficiencies") OR "Morquio Syndrome A") OR "Syndrome A, Morquio")) AND (((("elosulfase alfa") OR "galactosamine (N-acetyl)-6-sulfate sulfatase, human") OR "galactose-6-sulfate sulfatase, human") OR "GALNAC6S protein, human") OR "GALNS protein, human")	110
<i>The Cochrane Library</i>	ID Search Hits #1 "Mucopolysaccharidosis IV" #2 "Mucopolysaccharidosis Type IV" #3 "IV, Mucopolysaccharidosis Type" #4 "IVs, Mucopolysaccharidosis Type" #5 "Mucopolysaccharidosis Type IVs" #6 "Type IV, Mucopolysaccharidosis" #7 "Type IVs, Mucopolysaccharidosis" #8 "Mucopolysaccharidosis 4" #9 "Mucopolysaccharidosis Type IV A" #10 "Mucopolysaccharidosis Type IVA" #11 "N-Acetyl-D-Galactosamine" #12 "N Acetyl D Galactosamine" #13 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	12
<i>CRD (Centre for Reviews and Dissemination)</i>	(Mucopolysaccharidosis) OR (Acetylgalactosamine):TI OR (N-Acetyl-D-Galactosamine):AU	28

EMBASE	1# 'morquio syndrome'/exp OR 'mucopolysaccharidosis iv' OR 'mps iv' OR 'mucopolysaccharidosis 4' OR 'mucopolysaccharidosis type iv' OR 'morquio disease' 2# 'elosulfase alfa'/exp OR 'elosulfase alpha' OR 'recombinant n acetylgalactosamine 6 sulfatase' OR 'vimizim' #1 AND #2	59
LILACS	(tw:(Mucopolysaccharidoses)) OR (tw:(Mucopolissacaridoses)) OR (tw:(Mucopolisacaridosis)) OR (tw:("Mucopolysaccharidosis IV")) OR (tw:("Mucopolisacaridosis IV")) OR (tw:("Excentro-Osteocondrodistrofia")) OR (tw:("Doença de Morquio")) AND (tw:("BMN 110")) OR (tw:("GALNS protein, human")) OR (tw:("elosulfase alfa")) OR (tw:(Vimizim)) OR (tw:("galactosamine (N-acetyl)-6-sulfate sulfatase, human")) OR (tw:(" N-acetylgalactosamine-6-sulfatase, human")) OR (tw:(" GALNAC6S protein, human")) OR (tw:(" BMN-100"))	17

4.2 Critérios de inclusão e seleção dos estudos

Os critérios de inclusão dos estudos foram revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECR), não randomizados, controlados ou não (quasi-experimentais) e estudos observacionais nos quais a TRE com elosulfase alfa fosse utilizada para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de MPS IVA.

Foram excluídos estudos *in vitro* ou em modelos animais, revisões não sistemáticas, opiniões de especialistas ou estudos com delineamento diverso daquele previsto nos critérios de inclusão. Todos os artigos foram revisados, e os identificados como sendo de relevância para a elaboração deste PTC foram incluídos no texto.

Após a realização da busca nas bases de dados, 235 publicações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Dois revisores independentes selecionaram 30 estudos para leitura na íntegra, aplicando os critérios de elegibilidade e, nos casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Dos 30 estudos elegíveis para leitura completa, apenas um foi incluído (Figura 2).

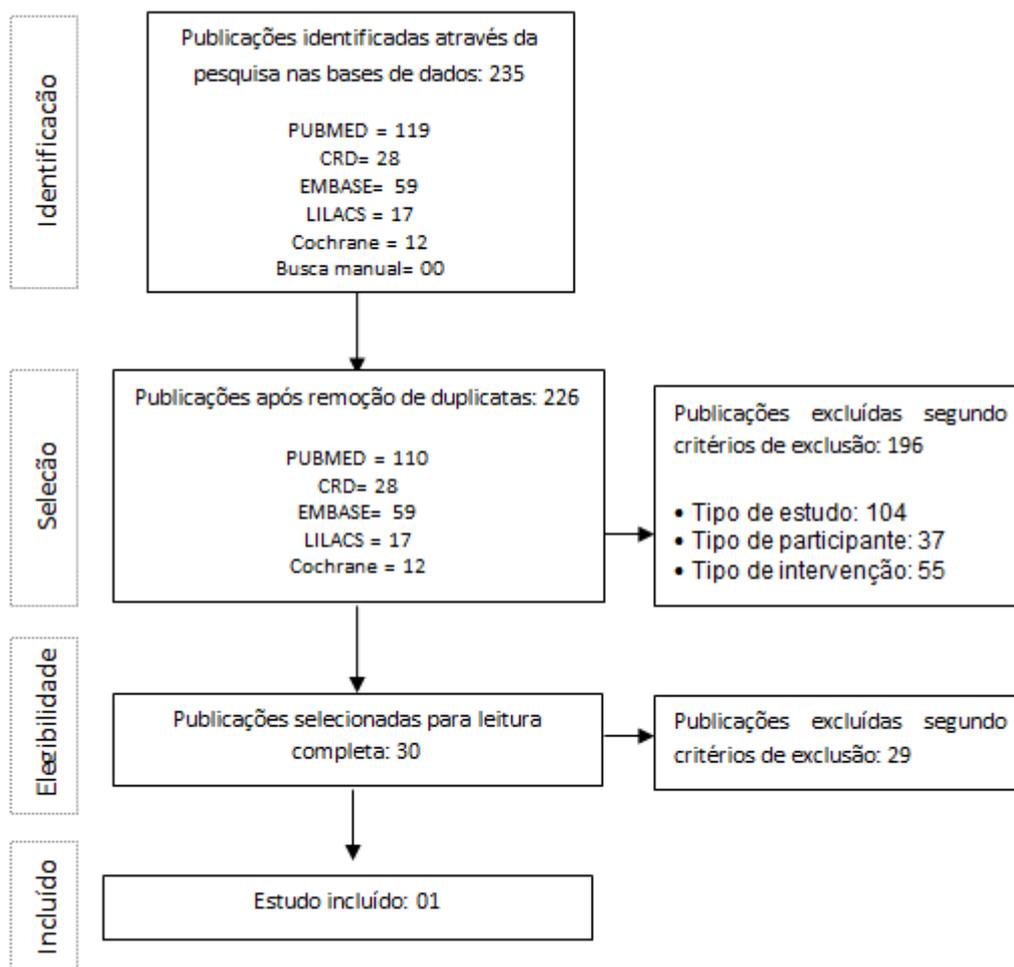


Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos.

4.3 Avaliação do risco de viés

O ECR incluído foi avaliado pela ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011). O estudo de **Hendriksz *et al.*, 2014**, foi classificado como “Baixo risco de viés” em quatro dos sete critérios avaliados pela ferramenta. Os motivos para a classificação em alto risco de viés estão demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1. Avaliação do ECR incluído pela ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane

Itens	Estudo	Hendriksz <i>et al.</i> , 2014
Geração da sequência de Alocação		baixo risco
Sigilo de Alocação		risco incerto
Cegamento dos investigadores e pacientes		baixo risco

Cegamento dos avaliadores dos resultados	baixo risco
Dados dos desfechos incompletos	risco incerto
Relato seletivo de desfechos	baixo risco
Outros vieses	alto risco

4.4 Descrição das Evidências Clínicas

Hendriksz *et al.*, 2014

Estudo de fase III randomizado, placebo-controlado, triplo-cego, multinacional (17 países) e multicêntrico (33 centros), com 24 semanas de seguimento. Foram avaliadas a segurança e eficácia da TRE com elosulfase alfa em 176 participantes diagnosticados clinicamente e/ou bioquimicamente com MPS IVA. Os participantes tinham cinco anos de idade ou mais e foram alocados randomicamente em três grupos distintos: 58 receberam elosulfase alfa 2 mg/Kg/semana, 59 receberam elosulfase alfa 2 mg/Kg/a cada duas semanas e 59 receberam placebo. As características dos participantes do estudo estão apresentadas no Quadro 3.

Quadro 3. Características clínicas e demográficas dos participantes do ensaio clínico relatado por Hendriksz *et al.* (2014)

Estudo	Intervenção	Número de participantes	Via de Administração	Dose	Fonte Fin.	Duração do estudo (semanas)
Hendriksz <i>et al.</i> (2014)	Elosulfase alfa +placebo	175	IV	2mg/kg/a cada 2 semanas /	BioMarin e NCATS, NIH, Manchester NIHR/Wellcome Trust Clinical Research Facility	24
	Elosulfase alfa			2mg/kg/semanalmente		
	Placebo					

O desfecho primário avaliado no estudo foi o teste da distância percorrida em seis minutos de caminhada. Como desfechos secundários foram avaliados o teste de 3 minutos de subida de escada, níveis de KS na urina, testes da função respiratória, testes antropométricos, teste audiométrico, eletrocardiograma da função da válvula cardíaca, exames físicos da opacificação da córnea, exames radiográficos das colunas

cervical e lombar e qualidade de vida. Os desfechos de segurança avaliados foram incidência e gravidade de EAs, resultados laboratoriais (hematologia, química do sangue, análise de urina, função da tireoide), sinais vitais, eletrocardiograma e ecocardiograma de rastreamento, exame físico e testes de imunogenicidade.

Na semana 24, os participantes que receberam elosulfase alfa 2 mg/Kg/semana quando comparados com os que receberam placebo tiveram um efeito médio estimado de 22,5 metros de distância em 6 minutos de teste. Já os participantes que receberam elosulfase alfa 2 mg/kg a cada 2 semanas tiveram uma diferença média de efeito estimado de 0,5 metros no teste de caminhada em 6 minutos, quando comparado ao grupo placebo.

No teste de três minutos de subida de escada, o grupo que utilizou elosulfase alfa 2 mg/kg/semana, na semana 24, mostrou um pequeno aumento numérico, em comparação com o placebo, porém sem significância estatística. O tratamento com elosulfase alfa, quando comparado com placebo, levou a uma redução nos níveis de KS na urina, sendo de -30,2% para o regime de dosagem a cada duas semanas e de -40,7% para o regime de dosagem semanal.

Para o desfecho de ventilação voluntária máxima houve uma melhoria numérica favorecendo os regimes com a elosulfase alfa, quando comparados com o placebo. Para os desfechos de capacidade vital forçada (*Forced Vital Capacity - FVC*), volume de expiração forçada (*Forced Expiratory Volume - FEV*) e a qualidade de vida, o tratamento com elosulfase alfa (ambos os regimes de dosagem) levou a pequena diferença, sem significância estatística. Diferenças na audiometria, ecocardiograma, opacificação da córnea, ou menor comprimento das extremidades ósseas também foram pequenas e sem significância estatística, mas os autores pontuam que isso pode ser devido a curta duração do estudo (24 semanas). O tratamento com elosulfase alfa não foi associado com redução ou alterações do marcador inflamatório de fator de necrose tumoral (*Tumour Necrosis Factor-Alpha - TNF-a*) no sangue.

Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram de leves a moderados: tais como vômitos, febre e dor de cabeça. Todos os participantes apresentaram reação

associada a infusão. A hipersensibilidade a efeitos adversos de gravidades leve a moderada ocorreram em 11,9%, 27,1% e 20,7% dos doentes tratados com placebo, alfa elosulfase 2 mg/kg a cada duas semanas, alfa elosulfase 2 mg/kg/semana, respectivamente. Nenhum participante que recebeu alfa elosulfase 2 mg/kg/semana apresentou efeito adverso que levou a falta de adesão ou interrupção de tratamento. A maioria dos efeitos adversos graves era relacionada à história natural da doença. Apenas três efeitos adversos graves em pacientes tratados com elosulfase alfa foram considerados relacionados ao medicamento: uma reação anafilática no grupo que recebeu elosulfase alfa a cada duas semanas, uma hipersensibilidade sintomática e 3 casos de vômitos intensos no grupo de elosulfase semanal. Porém, nenhum desses efeitos adversos graves levou à interrupção do tratamento. Também não ocorreram mortes de participantes no estudo.

Todos os pacientes tratados com elosulfase alfa desenvolveram anticorpos anti-fármaco, porém a positividade-droga de IgE específica não foi associada com a ocorrência de anafilaxia, hipersensibilidade e outros eventos adversos e/ou interrupção do tratamento.

Limitações: Pacientes virgens de reposição enzimática com elosulfase alfa e de transplante de medula. O estudo foi financiado pelo fabricante da elosulfase alfa.

5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

o objetivo de compreender o impacto financeiro para o Ministério da Saúde (MS) da incorporação da elosulfase alfa para o tratamento de pacientes com MPS IVA foi realizada a análise de impacto orçamentário.

Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição do medicamento elosulfase alfa. Para estimar esse custo foram considerados a apresentação farmacêutica registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), frasco com solução injetável de 1 mg/ml com 5 ml, e o menor valor pago pelo MS para atender a demanda do medicamento pela via judicial (BRASIL, 2017a). A dose assumida foi aquela prevista na bula do medicamento, 2,0 mg/Kg semanalmente (VIMIZIM, 2017). Estabeleceu-se também que não haveria fracionamento de doses.

Para o cálculo do custo total, cuja posologia leva em consideração o peso dos pacientes, foram estabelecidos dois possíveis cenários, o primeiro com pacientes com peso de 18,5 quilogramas, o que equivale ao tratamento com oito frascos de elosulfase alfa por semana, conforme a posologia preconizada em bula. O segundo cenário com pacientes com peso de 24,9 quilogramas, ou 10 frascos de elosulfase alfa. Os pesos foram baseados na faixa de peso definida como “normal ou saudável” para pacientes com MPS IVA na pesquisa Yasuda *et al* (2016) (Tabela 01).

Tabela 2. Cálculo dos tratamentos anuais com elosulfase alfa por paciente com MPS IVA..

Droga	Posologia	Peso	Preço de aquisição	Preço semanal	Preço mensal	Preço anual
Elosulfase alfa	2 mg/kg/semana	18,5 Kg	R\$ 2.579,11	R\$20.632,88	R\$82.531,52	R\$4.291.639,04
		24,9 kg		R\$ 25.791,10	R\$103.164,40	R\$5.364.548,80

Para o cálculo do número de pacientes com MPS IVA a serem tratados com elosulfase alfa foi considerada a prevalência encontrada por Vieira *et al.* (2008) de 15 pacientes com MPS IVA no total da população brasileira no ano de 2006. Para os anos

subsequentes ao ano de 2006, foram considerados uma incidência de MPS IVA de 1 a cada 1.179.000 nascidos vivos (Leadley *et al.*, 2014). Foram utilizados os dados do IBGE para o número de nascidos vivos na população brasileira de 2007-2015, para os anos subsequentes foram considerados o dado do ano de 2015 (Tabela 2).

Tabela 3. Cálculo do número de novos pacientes com MPS IVA por ano.

ANO	TOTAL DE NASCIDOS VIVOS*	NOVOS PACIENTES COM MPS IVA
2007	3.080.266	2,61
2008	3.107.927	2,64
2009	3.045.696	2,58
2010	2.985.406	2,53
2011	3.044.594	2,58
2012	3.030.364	2,57
2013	2.989.981	2,54
2014	3.041.568	2,58
2015	3.058.783	2,59

*Fonte IBGE.

O horizonte temporal assumido foi de três anos contados a partir do ano de 2017. Com a estimativa de novos pacientes com MPS IVA a cada ano, obteve-se a estimativa do número acumulado desses pacientes em cada ano, até o final do horizonte temporal assumido.

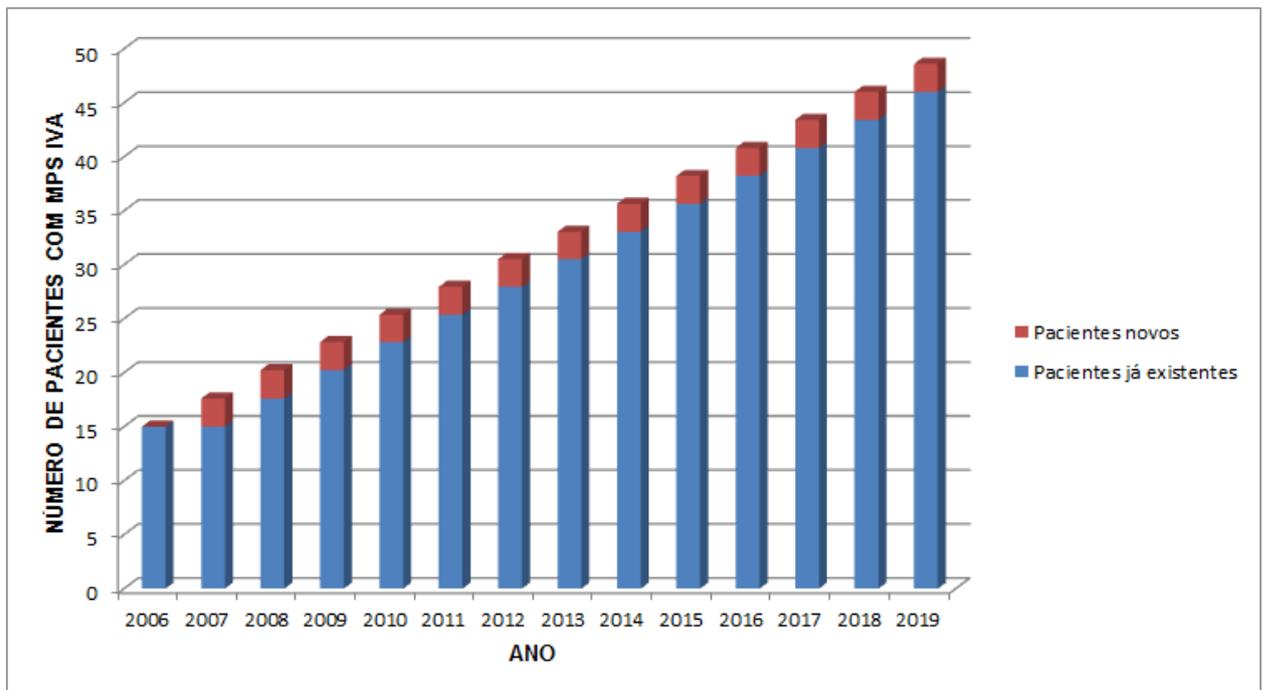


Figura 3. Número estimado de pacientes com MPS IVA no Brasil de 2006 a 2019.

De forma conservadora, optou-se por desconsiderar as mortes de pacientes devido à falta de dados robustos de mortalidade nessa população no Brasil. Além disso, os dados de expectativa de vida internacional dos pacientes com a forma grave são em média de 20-30 anos de idade e de 70 anos de idade para os pacientes com a forma mais atenuada (TOMATSU *et al.*,2011; HENDRIKSZ *et al.*, 2013)

Com isso, a estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de elosulfase alfa estaria entre R\$ 175 milhões e R\$ 219 milhões no primeiro ano de incorporação (Figura 5). O total gasto com a incorporação em um horizonte temporal de três anos estaria entre 550 e 700 milhões de reais.



Figura 4: Total estimado de gastos com a incorporação da elosulfase alfa no horizonte temporal.

6. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Avaliações de Tecnologias de Saúde foram pesquisadas em sites das agências internacionais *Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá)*, *National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido)* e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália)*.

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Em 2015 o *National Institute for Care and Excellence (NICE)*, do Reino Unido, recomendou a elosulfase alfa (Vimizim®) como um possível tratamento para pessoas com MPS IVA, vinculada a inscrição das mesmas no contrato de acesso gerenciado. Os pacientes devem ter diagnóstico confirmado de MPS IVA, ter teste enzimático confirmado, queratanosulfato aumentado na urina e análise de mutação (NICE, 2015).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

O *Canadian Drug Expert Committee (CDEC)* do *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* recomendou, em 2016, que a elosulfase alfa fosse reembolsada para o tratamento de pacientes com diagnóstico de MPS IVA confirmado por teste de diagnóstico através de ensaio enzimático. No entanto, propõe diversas condições, tais como: redução substancial no preço do medicamento; o tratamento deve ser fornecido sob o cuidado de um especialista com experiência no diagnóstico e gerenciamento de MPS IVA; os objetivos da terapia devem ser traçados caso a caso antes do início da mesma e a reavaliação da resposta deve ocorrer anualmente e ser uma condição para a continuidade do tratamento com elosulfase (CRD, 2016).

Scottish Medicines Consortium

O *Scottish Medicines Consortium (SMC)* não recomendou elosulfase alfa para o tratamento da MPS IVA em pacientes de todas as idades, devido a uma série de fraquezas e incertezas na análise, tais como os benefícios para a saúde em longo prazo e os custos muito elevados em relação ao benefício da saúde potencial (SMC, 2015).

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* da Austrália não recomendou a

elosulfase alfa para tratamento de MPS IVA, alegando que, embora houvesse base suficiente para concluir que o tratamento com elosulfase alfa resulta em uma melhoria clínica pequena, mas significativa, a relação custo-utilidade do tratamento era altamente incerta e inaceitável (PBAC, 2016).

7. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Um medicamento está em fase de desenvolvimento clínico para o tratamento da MPS IVA (Quadro 3). Essa nova tecnologia ainda não teve seu registro aprovado pela ANVISA, nem pelo EMA (*European Medicines Agency*) e FDA (*Food and Drug Administration*) para essa indicação.

Quadro 04 – Medicamentos potenciais para Mucopolissacaridose IVA				
Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos/ indicação	Aprovado para MPS IVA
Odiparcil	Modelador de Galactosiltransferase	Oral	Fase II- MPS IVA Fase II- MPS I	--

Fontes: CortellisTM da Thomson Reuters; www.clinicaltrials.gov; www.fda.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrialsregister.eu. Atualizado em: 03/05/2017.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A MPS IVA é uma doença rara com manifestações clínicas graves que ocasionam uma diminuição considerável da qualidade e expectativa de vida dos pacientes. Uma opção de tratamento para essa condição clínica seria o transplante de células hematopoéticas, mas, até o presente momento, apenas um estudo avaliou essa intervenção em um paciente com 15 anos de idade com MPS IVA. Nesse caso, o transplante de células hematopoéticas não se mostrou tão eficaz devido grave acometimento ósseo. Acredita-se que se o transplante for feito em pacientes mais novos, os resultados podem ser mais promissores. Porém, essa intervenção precisa ser melhor avaliada.

O único medicamento para tratamento da doença registrado no Brasil até o momento é a elosulfase alfa. Apesar da busca ampla de literatura, foi incluído apenas um estudo que avaliou a segurança e eficácia da TRE com elosulfase para o tratamento de pacientes com MPS IVA. Esse estudo avaliou apenas desfechos considerados menos relevantes, tais como caminhada de 6 minutos e subida de escada de 3 minutos, e encontrou benefício pequeno, mas estatisticamente significativo com o uso da TRE. Além disso, o estudo não demonstra benefícios do tratamento ao longo prazo. Ressalta-se também que esse ECR foi o mesmo utilizado para o registro do medicamento, ou seja, foi financiado pelo fabricante do medicamento e apresenta moderada qualidade metodológica.

Apesar do resultado modesto da TRE com elosulfase alfa e das incertezas do seu resultado em longo-prazo, o preço efetuado pela indústria ainda é alto. A elosulfase alfa está entre os cinco medicamentos com maior volume financeiro despendido em judicialização pela União (BRASIL, 2017b). No ano de 2016 foram feitas 24 compras pelo MS, totalizando mais de 27 mil frascos de elosulfase alfa o suficiente para atender cerca de 60 pacientes de demandas de judicialização, com um gasto total de R\$ 93.597.472,29. Apenas até o mês de julho de 2017, o MS já adquiriu mais de 15 mil frascos desse medicamento, totalizando um gasto superior a 42 milhões de reais (BRASIL, 2017a). Acredita-se que esse elevado gasto com a judicialização desse medicamento pode ser explicada pelo fato de ser a única terapia disponível para uma

doença que afeta tão gravemente crianças e seus familiares. Infelizmente, esse cenário não mostra evidências de mudanças nos próximos anos, uma vez que apenas uma alternativa terapêutica encontra-se em estudo.

Baseando-se na escassez, incerteza e fragilidade das evidências sobre a eficácia, efetividade e segurança da elosulfase alfa para o tratamento da MPS IVA, juntamente com o custo elevado em relação aos benefícios oferecidos, a intensidade de recomendação deste PTC é fraca contra a incorporação da elosulfase alfa no SUS. Porém, acredita-se que caso ocorra uma considerável redução do preço de aquisição da elosulfase alfa, através da negociação entre o MS e a BioMarin®, o cenário pode tornar-se mais atrativo. Outra possibilidade de negociação entre o MS e o fabricante seria a proposta de incorporação vinculada à avaliação de desempenho e *risk sharing* com incorporação da elosulfase alfa no SUS para pacientes com MPS IVA sem lesões ósseas graves. Dessa forma, caso os pacientes não obtenham o resultado esperado de acordo com o ECR, o fabricante restituirá o investimento financeiro do MS. Porém, atualmente as Avaliações de Desempenho e Risco Compartilhado ainda não são uma realidade no Brasil, uma vez que, até o presente momento, não há disponível diretriz do MS sobre o tema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALGAHIM, M.F. & ALMASSI, G.H. Current and emerging management options for patients with Morquio A syndrome. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, v.9, n.1, p.45–53, 2013.

ANVISA. Registro de produtos biológicos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/biologicos/produtos-biologicos/registro> Acesso em: 10 de agosto de 2017

ANVISA. Regularização de Produtos – Medicamentos: Fila de Análise. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/fila-de-analise> Acesso em 10 de agosto de 2017.

ANVISA. Consulta Pública nº 355, de 19 de junho de 2017. **Proposta de 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.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3113140/CONSULTA+PUBLICA+N+355+GGMED.pdf/c7648e2f-4264-479c-95ca-4dd8879a447a> Acesso em 10 de agosto de 2017.

BOUZIDI et al. La mucopolysaccharidose IVA (syndrome de Morquio A) : aspects clinique, biologique et thérapeutique. *Annales De Biologie Clinique*, v.65, n.1, p.5-11, 2007.

BOY, R. & SCHWART, I. V. D. As doenças lisossômicas e tratamento das mucopolissacaridoses. *49o CC do Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 10, Supl. 2, 2011.

BRASIL. ADVOCACIA-GERAL DA UNIÃO CONSULTORIA-GERAL DA UNIÃO CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE. Judicialização da Saúde no Brasil: Principais Projetos Desenvolvidos pela Coordenação de Assuntos Judiciais. Christabelle-Ann Xavier. Brasília, maio de 2017b.

BRASIL. Ministério do Desenvolvimento, Planejamento e Gestão. Painel de preços. Acesso em: 17 de julho de 2017a. Disponível em:

<http://paineldeprecos.planejamento.gov.br/>

BRASIL. Resolução RDC nº 16 de 01 de abril de 2014. **Dispõe sobre os Critérios para Peticionamento de Autorização de Funcionamento (AFE) e Autorização Especial (AE) de Empresas.** Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0016_01_04_2014.pdf

BRASIL. Resolução RDC nº 39, de 14 de agosto de 2013. **Dispõe sobre os procedimentos administrativos para concessão da Certificação de Boas Práticas de Fabricação e da Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem.** Disponível em:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0039_14_08_2013.pdf

BRASIL. Resolução RDC nº 55 de 16 de dezembro de 2010. **Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.** Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0055_16_12_2010.pdf/7e0571b2-5d9b-4a92-b844-d9b665b185c4

CHINEN, Y. et al. Long-term therapeutic efficacy of allogenic bone marrow transplantation in a patient with mucopolysaccharidosis IVA. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 1 p.31–41, 2014.

CRD. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION: ELOSULFASE ALFA RESUBMISSION. CDEC Meeting, 20 de abril de 2016.

DESNICK, R.J. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v.27, p.385–410, 2004.

DVORAK-EWELL, M. et al. Enzyme Replacement in a Human Model of Mucopolysaccharidosis IVA In Vitro and Its Biodistribution in the Cartilage of Wild Type Mice. *Journal Plos One*, v.5, 2010.

HARMATZ, P. et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 109, n. 1, p. 54-61, 2013.

HENDRIKSZ, C. J. et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v.37, p.979–990, 2014.

HENDRIKSZ, C.J. et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Molecular Genetics and Metabolism*, v.110, p.54–64, 2013.

HIGGINS J. P. T.; GREEN S. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org. Acessado em: 11 de Janeiro de 2017.

KHEDHIRI, S. et al. Mucopolysaccharidoses IVA within Tunisian patients: Confirmation of the two novel GALNS gene mutations. *Diagnostic Pathology, Tunisia*, v.6, 2011.

LEADLEY, R. M. et al. A systematic review of the prevalence of Morquio A syndrome: challenges for study reporting in rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v.9, p.173, 2014.

MORRONE, A. et al. Molecular testing of 163 patients with Morquio A (Mucopolysaccharidosis IVA) identifies 39 novel GALNS mutations (vol 112, pg 160, 2014). *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 113, n. 3, p. 237-237, Nov 2014.

MONTAÑO, A.M. et al. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v.30, p.165-174, 2007.99929976

MUENZER, J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *The journal of pediatrics*, North Carolina. N. 144, p. S27-S34, 2004.

NEUFELD, E. F.; MUENZER. The Mucopolysaccharidoses. New York: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. 2001.

NICE. Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type IVa. Highly specialised technologies guidance. Data de publicação: 16 de dezembro de 2015. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst2/ifp/chapter/What-has-NICE-said>

ONÇA, G. et al. Multidisciplinary treatment approach of Morquio syndrome (Mucopolysaccharidosis Type IVA). *The Angle Orthodontist*, v.76, p.335-340, 2006.

PBAC. ELOSULFASE ALFA. Public Summary Document – March 2016 PBAC Meeting

PRASAD, V.K. & KURTZBERG, J. Transplant outcomes in mucopolysaccharidoses. *Seminars in Hematology*, v.471, p.59-69, 2010.

REGIER, D. S., OETGEN, M., TANPAIBOON, P. Mucopolysaccharidosis Type IVA. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*®, Seattle (WA): 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148668/>

SMC. Elosulfase alfa (Vimizim). SMC No. (1072/15), 2015.

TOMATSU, S. et al. Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with Morquio A syndrome. *Drug Design, Development and Therapy*, v.9, p.1937–1953, 2015.

TOMATSU, S. et al. Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A Disease): Clinical Review and Current Treatment: A Special Review. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, v.12, p.931-945, 2011.

VIEIRA, T. et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: What Happens From Birth to Biochemical Diagnosis? *American Journal of Medical Genetics*, v. 146A, p.1741–1747, 2008.

VIMIZIM. Ana Lúcia Domingues Veloso. São Paulo: BioMarin, [2017]. Bula de Remédio.

WILCOX, W. R. Lysosomal Storage Disorders: The need for better pediatric recognition and comprehensive care. *The Journal of Pediatrics*, May 2004.

WOOD, T. C. et al. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v. 36, n. 2, p. 293-307, 2013.

WRAITH, J.E. et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *European Journal of Pediatrics*, v.167, n.3, p.267–277, 2008.

YASUDA E et al. Activity of daily living for Morquio A syndrome. *Molecular Genetics*

and Metabolism. V.118, n.2, p.111-22, 2016 doi: 10.1016/j.ymgme.2016.04.005.

YEW, N.S. & CHENG, S.H. Gene therapy for lysosomal storage disorders. *Current opinion in molecular therapeutics*, v.3, p.399-406, 2001.