

CAATES

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

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

PTC 07/2018

**Eficácia, efetividade, segurança, informações
econômicas e estimativa simplificada de impacto
orçamentário de galsulfase para mucopolissacaridose VI**

**Efficacy, effectiveness, safety, economic information and simplified
estimate of budgetary impact of galsulfase for
mucopolysaccharidosis VI**

**Eficacia, efectividad, seguridad información económica y estimación
simplificada de impacto presupuestario de galsulfase
para mucopolisacaridosis VI**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



UFMG

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:

Nathalia Cristina Cardoso Freitas
CCATES/UFMG

Marina Morgado Garcia
CCATES/UFMG

Isabela Diniz Gusmão de Oliveira
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

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: Galsulfase

Indicação: Terapia de reposição enzimática para a mucopolissacaridose VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy).

Caracterização da tecnologia: Galsulfase é uma forma variante da enzima polifórmica humana N-acetilgalactosamina-4-sulfatase obtida pela técnica de DNA recombinante utilizado para diminuir o acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs), característico da doença mucopolissacaridose VI.

Pergunta: A reposição enzimática com galsulfase é eficaz, efetiva e segura para o tratamento de mucopolissacaridose VI?

Busca e análise de evidências científicas: A busca de evidências foi realizada nas seguintes bases de dados: Medline (via Pubmed), Embase, Lilacs, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) e Cochrane Library. Adicionalmente foram realizadas buscas manuais, no entanto, nenhum estudo relevante para o presente PTC foi encontrado. Após a realização da busca, foram recuperados 308 artigos (incluindo duplicatas). Três revisores independentes selecionaram 57 publicações para leitura na íntegra e, dessas, apenas 05 estudos foram incluídos.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: o primeiro estudo trata-se de um ensaio clínico randomizado de fase III, placebo-controlado, triplo-cego, multinacional e multicêntrico, com 24 semanas de seguimento, em que os pacientes apresentaram melhora significativa no teste de caminhada de 12 minutos e redução de GAGs, sem alterações relevantes nos parâmetros de segurança. O segundo estudo é uma revisão sistemática que contempla apenas o estudo anterior. A terceira publicação avaliou o efeito do medicamento na função cardíaca a partir de dados compilados das três fases do único ECR disponível e mostraram eficácia na redução da hipertrofia septal intraventricular e na prevenção de progressão de anormalidades valvares cardíacas quando administradas em pacientes menores de 12 anos; o quarto estudo é um ensaio clínico randomizado de fase IV em que os autores concluíram que o início precoce do tratamento é eficaz, pois foram evidenciadas melhora ou estabilização na audição, função cardíaca e dismorfia facial; e o quinto é um estudo transversal que avaliou o

impacto do medicamento sobre o desenvolvimento do crescimento mostrando um aumento no Z-escore para aqueles pacientes que começaram o tratamento entre 0-3 e 12-15 anos, o que não foi observado naqueles indivíduos que iniciaram a utilização do medicamento entre 15 a 18 anos de idade.

Análise de impacto orçamentário: a análise de impacto orçamentário foi conduzida considerando apenas os custos referentes à aquisição do medicamento. Em virtude da escassez de dados de prevalência e incidência da MPS VI no Brasil, assumiu-se como prevalência os números encontrados por Vieira *et al* (2008) de 57 pacientes no total da população brasileira no ano de 2006. Para extrapolar esse dados aos anos subsequentes a 2006, considerou-se os dados de incidência global de 1 a cada 238.095 nascidos vivos. O horizonte temporal assumido foi de 3 anos contados a partir do ano de 2018. De forma conservadora, optou-se por desconsiderar as mortes de pacientes devido à falta de dados robustos de mortalidade nessa população no Brasil. A estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de galsulfase no Sistema Único de Saúde está entre R\$275,40 a R\$385,56 milhões no primeiro ano de incorporação.

Recomendação: A evidência disponível sobre a eficácia da galsulfase no tratamento da MPS VI é escassa e fraca, havendo apenas um ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego, publicado, que apresenta qualidade incerta, avaliação em curto prazo e conflito de interesses. A galsulfase está associada a um custo significativamente alto, que constituirá um elevado encargo financeiro ao sistema, podendo tornar-se insustentável em longo prazo. Assim, recomenda-se uma negociação do preço junto a empresa fabricante do medicamento, de modo a tornar sua incorporação viável economicamente para o SUS. Finalmente, a elaboração de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a doença faz-se necessária para estabelecer os critérios para início e interrupção do tratamento.

ABSTRACT

Technology: Galsulfase

Indication: Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome)

Characterization of the technology: Galsulfase is an enzymatic repository used to decrease the accumulation of glycosaminoglycans (GAGs), characteristic of the disease mucopolysaccharidosis VI.

Question: Is galsulfase effective and safe for the treatment of mucopolysaccharidosis VI?

Search and analysis of scientific evidence: The search for evidence was performed in the following databases: Medline (via Pubmed), Embase, Lilacs, Center for Reviews and Dissemination (CRD) and Cochrane Library. In addition, manual searches were performed, however no relevant study for this PTC was found. After the search in the databases, 308 articles (including duplicates) were retrieved. Three independent reviewers selected 57 full-text publications, of which only 05 studies were included.

Summary of the results of the selected studies: the first is a randomized, placebo-controlled, triple-blind, multinational, phase III clinical trial with a 24-week follow-up, in which patients showed significant improvement in the 12 minutes walk test and reduction of GAGs, without relevant changes in safety parameters; the second is systematic review that reports the previous study; the third study evaluated the effect of the drug on cardiac function from data compiled from the three phases of ECR and showed efficacy in reducing intraventricular septal hypertrophy and preventing the progression of cardiac valve abnormalities when administered in children under 12 years; the fourth study is randomized, phase IV trial in which the authors concluded that early treatment initiation is effective because improvement or stabilization in audition, cardiac function and facial dysmorphism have been evidenced; the last is cross-sectional study that evaluated the impact of the drug on growth development and showing an increase in Z-score for those patients who started treatment between 0-3 and N12-15, which was not observed in those individuals who started using the drug between 15 and 18 years of age.

Budget impact analysis: the budget impact analysis was conducted considering only the costs related to the purchase of the drug. Due to the rarity of MPS VI prevalence and incidence data in Brazil, the prevalence of Vieira et al, 2008 of 57 patients in the total Brazilian population in 2006 was assumed as a prevalence. To extrapolate this data to subsequent years to 2006, we considered global incidence data from 1 to 238,095 live births. The assumed horizon time was 3 years from the year 2018. Conservatively, it was decided to disregard the deaths of patients due to the lack of robust mortality data in this population in Brazil. The estimate of the budgetary impact of the incorporation of galsulfase in SUS is between R \$ 275.40 and R \$ 385.56 million in the first year of incorporation

Recommendation: Available evidence on the efficacy of galsulfase in the treatment of MPS VI is weak, with only one published randomized, double-blind, controlled clinical trial showing uncertain quality, short-term assessment, and interest conflict. Galsulfase is associated with a significantly high cost, which will be a high financial burden on the system and may become unsustainable in the long term. Therefore, a substantial price negotiation with the company that manufactures the drug is recommended, in order to make its incorporation feasible economically for the SUS. Finally, the elaboration of a Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for the disease is necessary to establish the criteria for initiation and discontinuation of treatment.

RESÚMEN

Tecnologia: Galsulfase

Indicacion: Terapia de reposición enzimática para la mucopolisacaridosis VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy).

Caracterization de la tecnologia: Galsulfasa es una forma recombinante de la enzima N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa utilizada para disminuir la acumulación de glicosaminoglicanos (GAGs), característico de la enfermedad mucopolisacaridosa VI

Pergunta: ¿La galsulfasa es segura y eficaz para el tratamiento de la mucopolisacaridosis VI?

Busqueda y análisis de la evidencia científica: La búsqueda de evidencias se realizó en las siguientes bases de datos: Medline (vía Pubmed), Embase, Lilacs, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) y Cochrane Library. Adicionalmente se realizaron búsquedas manuales, sin embargo no se encontró ningún estudio relevante para el presente PTC. Tras la realización de la búsqueda en las bases de datos, se recuperaron 308 artículos (incluyendo duplicados). Tres revisores independientes seleccionaron 57 publicaciones para lectura íntegra, de las cuales sólo se incluyeron cinco estudios.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: el primer estudio se trata de un ensayo clínico aleatorizado de fase III, placebo-controlado, triple ciego, multinacional y multicéntrico, con 24 semanas de seguimiento, en que los pacientes presentaron una mejora significativa en la prueba de caminata de 12 minutos y reducción de GAG, sin ambios relevantes en los parámetros de seguridad; lo segundo estudio es una revisión sistemática que contempla sólo el estudio anterior; la tercera publicación evaluó el efecto del medicamento en la función cardiaca a partir de datos compilados de las tres fases del ECR y mostraron eficacia en la reducción de la hipertrofia septal intraventricular y en la prevención de progresión de anomalías valvulares cardíacas y administradas en pacientes menores de 12 años; el cuarto estudio es un ensayo clínico aleatorizado de fase IV en el que los autores concluyeron que el inicio precoz del tratamiento es eficaz, ya que se evidenció mejoría o estabilización en la audición, la función cardiaca y la dismorfia facial; Y el quinto es un estudio transversal que evaluó el impacto del medicamento sobre el desarrollo del crecimiento mostrando un aumento en el Z-score para aquellos pacientes que

comenzaron el tratamiento entre 0-3 y N12-15, lo que no fue observado en aquellos individuos que iniciaron El uso del medicamento entre 15 a 18 años de edad

Análisis de impacto orcamenario: el análisis de impacto presupuestario se llevó a cabo considerando sólo los costos de adquisición del medicamento. En virtud de la escasez de datos de prevalencia e incidencia de la MPS VI en Brasil, se asumió como prevalencia los resultados encontrados por Vieira et al, 2008 de 57 pacientes en el total de la población brasileña en el año 2006. Para extrapolar esos datos a los años subsiguientes a 2006, se consideraron los datos de incidencia global de 1 de cada 238.095 nacidos vivos. El horizonte temporal asumido fue de 3 años contados a partir del año 2018. De forma conservadora, se optó por desconsiderar las muertes de pacientes debido a la falta de datos robustos de mortalidad en esa población en Brasil. La estimación de impacto presupuestario resultante de la incorporación de galsulfasa en el Sistema Único de Salud está entre R \$ 275,40 a R \$ 385,56 millones en el primer año de incorporación.

Recomendación: La evidencia disponible sobre la eficacia de la galsulfasa en el tratamiento de la MPS VI es escasa y débil, habiéndose sólo un ensayo clínico controlado, randomizado, doble ciego,, que presenta calidad incierta, evaluación a corto plazo y conflicto de intereses. La galsulfasa está asociada a un costo significativamente alto, que constituirá una elevada carga financiera al sistema, pudiendo tornarse insostenible a largo plazo. Así, se recomienda una negociación del precio, junto a la empresa fabricante del medicamento, para que su incorporación viable económicamente para el SUS. Finalmente, la elaboración de uno Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas (PCDT) para la enfermedad se hace necesaria para establecer los criterios para iniciar e interrumpir el tratamiento.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AFE	Autorização de funcionamento da empresa
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASB	Arilsulfatase B
BPF	Boas práticas de fabricação
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CBPF	Certificado de boas práticas de fabricação
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CTD	<i>Common Technical Document</i>
EA	Eventos adversos
ECR	Ensaio clínico randomizado
GAG	Glicosaminoglicanos
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
LF	Licença de funcionamento
MPS	Mucopolissacaridoses
MPS VI	Mucopolissacaridose tipo 6
MS	Ministério da Saúde
NICE	<i>National Institute for Care and Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PTC	Parecer Técnico Científico
SMC	Scottish Medicines Consortium
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante de células tronco-hematopoéticas
TRE	Terapia de reposição enzimática

SUMÁRIO

CONTEXTO	11
1. CONDIÇÃO CLÍNICA	12
1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO CLÍNICA	14
1.2 TRATAMENTO RECOMENDADO	15
1.2.1 Tratamento sintomático	15
1.2.2 Terapia de Reposição Enzimática (TRE)	16
1.2.3 Transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH)	17
2. A TECNOLOGIA	18
2.1 REGISTRO SANITÁRIO DE MEDICAMENTOS	19
2.1.1 Designação de Medicamento para Doença Rara	20
2.2 ASPECTOS FARMACODINÂMICOS, FARMACOCINÉTICOS E FARMACOTÉCNICOS	21
2.2.1 Propriedades farmacodinâmicas	21
2.2.2 Propriedades farmacocinéticas	22
3. ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS	23
3.1 BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	23
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E SELEÇÃO DE ESTUDOS	25
3.3 DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	27
3.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS	33
4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	35
4.1 ESTIMATIVAS DE CUSTO DO TRATAMENTO	35
5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	36
6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	39
7. AVALIAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS	40
8. RECOMENDAÇÃO	42
REFERÊNCIAS	44

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 galsulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo VI 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 (UFMG) 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.

1. CONDIÇÃO CLÍNICA

As mucopolissacaridoses são doenças genéticas raras que compreendem um grupo de perturbações de armazenamento lisossomal, causadas pela deficiência de enzimas lisossômicas específicas necessárias para o catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAG). Devido a deficiência catabólica dos GAG ocorre um acúmulo dos mesmos em vários órgãos e tecidos dos pacientes afetados pelas MPS, que resulta em uma série de sinais e sintomas, integrantes de um quadro clínico multissistêmico (Tomatsu *et al*, 2011).

A mucopolissacaridose tipo 6 (MPS VI) ou síndrome de Maroteaux-Lamy, é uma rara doença do armazenamento lisossomal com envolvimento multissistêmico progressivo, associado a uma deficiência da enzima arilsulfatase B (ASB), também conhecida como N-acetilgalactosamina-4-sulfatase, responsável pela degradação dos glicosaminoglicanos sulfato de dermatano e sulfato de condroitina (Borges *et al* 2003; Pereira *et al*, 2011).

Ocorre de forma autossômica recessiva e é causada por mutações no gene ARSB, localizado no cromossomo 5 (5q13-5q14). Foram descritas mais de 130 mutações no ARSB, causando ausência ou redução da atividade da arilsulfatase B e interrupção da degradação de sulfato de dermatano e sulfato de condroitina (Litjens *et al*, 1996).

Essa condição clínica caracteriza-se por uma ampla gama de manifestações, em que os sintomas podem ser graves, com início precoce, antes dos dois anos de idade, e rápida evolução, ou podem cursar de forma intermediária a leve, nos quais o diagnóstico só ocorre tardiamente, em adolescentes ou em adultos jovens (Borges *et al* 2003; Pereira *et al*, 2011). As formas graves estão associadas a glicosaminoglicanos urinários elevados (GAG, geralmente >100 mg/mg de creatinina) e morte antes da 2ª ou 3ª décadas de vida. Já as formas de progressão lenta e apresentação tardia apresentam glicosaminoglicanos levemente elevados (geralmente <100µg/mg de creatinina) e sobrevida até a 4ª ou 5ª décadas.

O diagnóstico, na maioria dos casos, é confirmado em torno dos dois anos de idade. A suspeita clínica inicial é levantada por meio da identificação de sintomas

compatíveis com a doença e o teste de triagem realizado é a detecção de mucopolissacaridúria. A confirmação diagnóstica é feita por meio da redução da atividade da enzima ASB abaixo de 10% do limite inferior normal em leucócitos e/ou fibroblastos cultivados a partir de biópsia de pele ou pela confirmação de mutação genética. Os principais diagnósticos diferenciais são os outros tipos de MPS, em especial os tipos IV e V, pois também há preservação da função cognitiva. Além disso, se houver deficiência de outras sulfatases, o diagnóstico que deve ser considerado é a deficiência múltipla de sulfatases (Borges *et al* 2003; Pereira *et al*, 2011).

Os sintomas podem incluir a displasia esquelética característica - baixa estatura, disostose múltipla e doença articular degenerativa - além de disfunção valvular, diminuição da função pulmonar, hepatoesplenomegalia, sinusite, otite média, perda auditiva, apneia do sono, opacificação da córnea, síndrome do túnel do carpo, e hérnia inguinal ou umbilical. Apesar de déficit cognitivo estar geralmente ausente na MPS VI, os achados do sistema nervoso central podem incluir compressão da medula causada pela instabilidade da coluna cervical, espessamento das meninges e/ou estenose óssea, hidrocefalia comunicante, atrofia do nervo óptico e cegueira (Pereira *et al*, 2011).

As principais manifestações são apresentadas na Figura 1.

Sistema	Manifestações
Crescimento e Desenvolvimento	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente normal nos primeiros anos, estagnando-se em torno de seis a oito anos, podendo haver maior comprometimento devido às anormalidades físicas • Cognitivo geralmente normal • Baixa estatura • Óbito na segunda ou terceira década de vida geralmente por insuficiência cardíaca congestiva ou obstrução respiratória crônica
Manifestações Auditivas	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoacusia • Otite média aguda de repetição • Deformidade dos ossículos
Manifestações Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> • Patologias valvulares • Cardiomiopatia com insuficiência • Hipertensão arterial sistêmica e pulmonar • Estreitamento arterial global
Manifestações Abdominais	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatoesplenomegalia • Hérnia umbilical e/ou inguinal • Diarréia crônica
Manifestações Respiratórias	<ul style="list-style-type: none"> • Infecções de vias aéreas superiores e inferiores de repetição • Apnéia obstrutiva no sono • Dificuldade respiratória • Hipóxica crônica evoluindo para hipertensão pulmonar, cor pulmonale e insuficiência cardíaca congestiva
Manifestações Neurológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Hidrocefalia • Mielopatia por compressão • Atrofia cerebral • Lesão na substância branca • Ventriculomegalia • Alterações do sistema nervoso autônomo
Manifestações Osteo-articulares	<ul style="list-style-type: none"> • Disostose múltipla • Função articular anormal • Mão em garra • Síndrome do túnel do carpo
Manifestações Oraís	<ul style="list-style-type: none"> • Macroglossia • Dentes displásicos • Alterações de oclusão • Hiperplasia gengival
Manifestações de Pele e Tecido Subcutâneo	<ul style="list-style-type: none"> • Pele espessa • Hipertricosose • Fâscias grosseira • Mãos e pés infiltrados
Manifestações Oculares	<ul style="list-style-type: none"> • Opacificação da córnea • Glaucoma • "Pseudoglaucoma" • Atrofia óptica por papiledema

Figura 1. Manifestações da MPS VI

Fonte: Pereira *et al*, 2011

O prognóstico da MPS VI é variável, dependendo do ano de início dos sintomas, da taxa de progressão da doença, da idade do começo do tratamento e da qualidade da assistência médica prestada (Pereira *et al*, 2011).

1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO CLÍNICA

A MPS VI tem incidência global muito variável, estimada entre 1: 238.095 e 1: 300.000. Nos Estados Unidos, estima-se que haja entre 50 e 300 casos, totalizando cerca de 1.100 nos países desenvolvidos. Algumas pesquisas caracterizam a MPS VI

como uma das mucopolissacaridoses mais raras, mas estudos brasileiros encontraram incidências altas no país, embora o motivo ainda seja desconhecido. Os dados de incidência da doença no Brasil, contudo, são escassos, não sendo possível estabelecer uma estimativa robusta. (Giugliani *et al*, 2007; 2011).

1.2 TRATAMENTO RECOMENDADO

Por um longo período o tratamento da MPS VI esteve limitado a medidas paliativas e controle dos sintomas. O avanço tecnocientífico na área, contudo, permitiu o desenvolvimento de alternativas terapêuticas que visavam à restauração ou normalização do catabolismo dos glicosaminoglicanos. Atualmente, a deficiência da enzima ASB pode ser suplantada pelo uso da terapia de reposição enzimática (TRE) ou do transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH). Há ainda o desenvolvimento de outras terapias mais recentes, como a Terapia Gênica, no entanto, todas se encontram em fase pré-clínica de estudos e não existem ainda resultados de relevância clínica (Guarany, 2011; Harmatz *et al*, 2017).

1.2.1 Tratamento sintomático

Pacientes com MPS VI necessitam de cuidados médicos e monitoramento contínuo de uma equipe multidisciplinar para controle das manifestações da doença. O suporte paliativo tem como objetivo melhorar a saúde geral, manter a condição clínica e funcionalidade, além de garantir qualidade de vida a esses pacientes (Valayannopoulos *et al*, 2010; Giugliani *et al*, 2011).

Dentre os cuidados multidisciplinares requeridos destacam-se o aconselhamento nutricional, a terapia ocupacional e a fisioterapia. O manejo das complicações e sintomas, por sua vez, envolve diversas intervenções, cirúrgicas ou não, conforme o estado individual de cada paciente, como por exemplo, oxigenoterapia para suprimir insuficiência respiratória e apneia; substituição valvar ou medicação para insuficiência cardíaca; descompressão cirúrgica em casos de compressão da medula espinhal; além do transplante de córnea, amigdalectomia, adenoidectomia ou traqueostomia para suprimir complicações nesses órgãos (Valayannopoulos *et al*, 2011; Giugliani *et al*, 2011; Harmatz *et al*, 2017).

1.2.2 Terapia de Reposição Enzimática (TRE)

A Terapia de Reposição Enzimática para tratamento da MPS VI envolve a administração intravenosa de uma forma recombinante da enzima ASB. O mecanismo de ação baseia-se em duas etapas sequenciais, a absorção e o transporte para o lisossomo, seguida da clivagem enzimática dos substratos GAGs acumulados (sulfato de dermatano e sulfato de condroitina) em função da deficiência da enzima endógena (Figura 2) (Giugliani *et al.*, 2011; Noh & Lee, 2014).

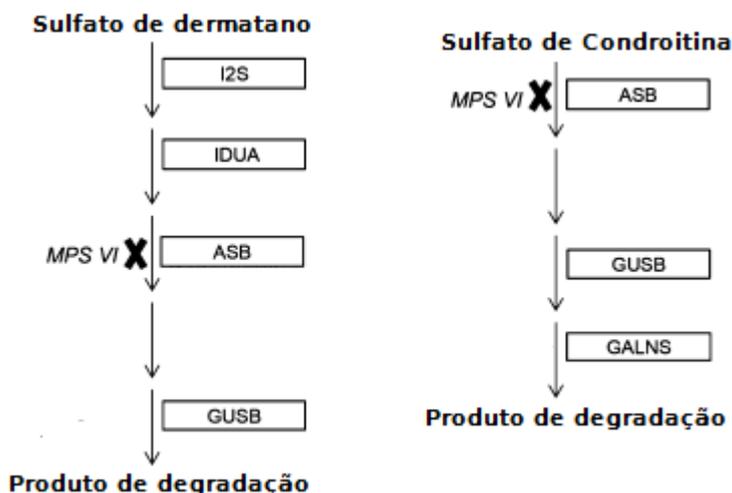


Figura 2. Via Bioquímica da Mucopolissacaridose VI.
 Adaptado de Noh & Lee, 2014.

A TRE específica para a MPS VI é a Galsulfase (Naglazyme®, Biomarin Pharmaceutical), único medicamento para tratamento da doença aprovado nos Estados Unidos (2005), na União Europeia (2006), no Brasil (2009) e em outros 37 países, e atualmente recomendado como a primeira linha de tratamento (Valayannopoulos *et al.*, 2011).

A galsulfase demonstrou melhorias na capacidade funcional para locomoção e subida de escada, e redução nos níveis de GAGs excretados pela urina em ensaio clínico de fase três. No seguimento em longo prazo (até cinco anos), esses efeitos

foram mantidos, e também se detectou uma melhora da função pulmonar, embora sem normalização. Não foram observadas, contudo, melhorias na doença valvular cardíaca, amplitude do movimento e doença esquelética. Do mesmo modo, não foi demonstrada melhora em sintomas relacionados a certas regiões do sistema nervoso central, sistema oftalmológico e articulações, tendo em vista que o medicamento não ultrapassa a barreira hematoencefálica, assim como vascularização comparativamente menor das articulações, que impede a penetração da enzima nessas regiões (Valayannopoulos *et al*, 2010, Giugliani *et al*, 2011; Muenzer *et al*, 2014).

O medicamento apresenta um perfil de segurança aceitável, sendo que as reações adversas de maneira geral são gerenciáveis e respondem à interrupção ou ajuste da dose, bem como à administração de anti-histamínicos e/ou anti-inflamatórios e/ou antipiréticos. A administração da TRE geralmente é realizada em clínicas especializadas em função do risco de reação alérgica e da necessidade de acesso intravenoso para infusão semanal (Valayannopoulos *et al*, 2010).

Recentemente muito se tem discutido acerca do início precoce do tratamento com TRE para MPS VI como forma de prevenir o aparecimento de características clínicas da doença, alterando sua história natural. No entanto, nenhum consenso clínico foi obtido até o momento, sendo necessários estudos adicionais que corroborem os benefícios esperados em crianças que recebem o diagnóstico no início da vida. Deve-se destacar, ainda, que o diagnóstico precoce é difícil e constitui uma barreira para tais estudos (Muenzer *et al*, 2014).

1.2.3 Transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH)

O transplante de células tronco hematopoiéticas tem por objetivo restaurar a produção endógena da enzima ASB deficiente, por meio do transplante de células-tronco derivadas da medula óssea, sangue periférico ou do cordão umbilical (Harmatz *et al*, 2017).

O TCTH é considerado o tratamento de primeira linha para pacientes com comprometimento do desenvolvimento cognitivo, como é o caso da Síndrome de Hurler (MPS I), mas apresenta efeitos variáveis em pacientes com MPS VI. Embora tenha potencial para prolongar a expectativa de vida e inibir manifestações

progressivas da doença, sobretudo a disfunção cardíaca e a função motora. Os riscos do TCTH parecem não exceder os benefícios para os pacientes com MPS VI, visto que esses não apresentam déficit cognitivo (Giugliani *et al*, 2011; Harmatz *et al*, 2017).

Assim, após o advento da TRE, e devido à experiência limitada, aos riscos inerentes a ao procedimento, com altas taxas de morbimortalidade associadas ao transplante, essa terapia é atualmente recomendada principalmente para os pacientes intolerantes ou não respondentes à reposição enzimática (Giugliani *et al*, 2011; Harmatz *et al*, 2017).

2. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Via de administração: Infusão intravenosa

Nome comercial: Naglazyme®

Fabricante: BioMarin Pharmaceutical Inc

Apresentação: Um frasco de 5 mL contém 5mg de galsulfase

Registro na ANVISA: 173330001

Indicação aprovada na ANVISA segundo a bula: Galsulfase é indicada para terapia de reposição enzimática em longo prazo, em pacientes com diagnóstico confirmado de mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI, deficiência de acetilgalactosamina 4 -sulfatase (ASB), síndrome de Maroteaux-Lamy)

Reações adversas: As reações adversas incluem aquelas relacionadas ao processo de infusão e outras após esse procedimento. Os sintomas relatados durante a infusão foram febre, calafrio, hipotensão, angioedema, tremor e tosse assim como reações

anafilactóides. As reações graves evidenciadas pelos pacientes são apneia, febre e dificuldade respiratória. Os efeitos de maior intensidade manifestados pelos pacientes foram dor no peito, edema de laringe e conjuntivite. Também foram observadas outras manifestações, tais como prurido, urticária, dor de cabeça, náuseas e vômitos.

2.1 REGISTRO SANITÁRIO DE MEDICAMENTOS

A ANVISA 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 apta a exercer as atividades descritas no documento. A autorização de funcionamento engloba a matriz e filial e deve ser solicitado independentemente de a matriz localizar-se fora do Brasil (ANVISA, 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, 2010).

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) 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 para cada unidade participante de sua cadeia de produção, seja no país ou no exterior (ANVISA, 2013)

A petição de registro dos biomedicamentos, como no 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 (ANVISA, 2010). Conforme 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 Naglazyme® (galsulfase) teve seu pedido de registro deferido conforme publicação no Diário Oficial da União, tendo validade até 28 /02/2019 (ANVISA, 2009).

2.1.1 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 3) (ANVISA, 2017a).

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 (BRASIL, 2014; ANVISA, 2017a). E 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, 2017a).

A designação do medicamento garante que 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 tenham sido apresentados para a solicitação de registro em países que adotem este formato (ANVISA, 2017a)



Figura 3. Processo para requerimento de designação de medicamento para doença rara

2.2 ASPECTOS FARMACODINÂMICOS, FARMACOCINÉTICOS E FARMACOTÉCNICOS

2.2.1 Propriedades farmacodinâmicas

As doenças do depósito de mucopolissacarídeos são causadas pela deficiência de enzimas lisossomais específicas, necessárias para o catabolismo de glicosaminoglicanos (GAG). No caso da síndrome de Maroteaux-Lamy a enzima em questão se denomina sulfatase. Esse acúmulo causa disfunção celular, tecidual e orgânica generalizada.

O medicamento é composto por uma enzima exógena captada pelos lisossomos, a qual cataboliza os GAGs. A captação de galsulfase pelas células e sua entrada nos lisossomos é muito provavelmente mediada pela ligação a cadeias de oligossacarídeos terminados em manose-6-fosfato da galsulfase a receptores específicos de manose-6-fosfato.

2.2.2 Propriedades farmacocinéticas

Como se trata de uma doença rara, as propriedades farmacocinéticas foram avaliadas em 13 pacientes que receberam 1mg/kg de galsulfase por meio de infusão semanal de 4 horas, durante 24 semanas.

Na primeira semana de tratamento, foi observada a concentração plasmática máxima (C_{max} mcg/ml) média de 0,8 variando entre 0,4 e 1,3. Na última semana esse valor elevou-se para 1,5 variando entre 0,2 e 5,5 mcg/mL.

O volume de distribuição (mL/kg/min) teve uma média de 103, com variações de 56 a 323 e na última semana do estudo diminuiu para 69, variando entre 59 a 2.7999. Os autores, no entanto, recomendam cautela na interpretação dos resultados, devido à alta variabilidade do teste (ANVISA,2017b).

3. ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS

3.1 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 galsulfase no tratamento da MPS VI. 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 VI
I	Intervenção	Reposição enzimática com galsulfase
C	Comparadores	Placebo e/ou transplante de medula
O	(Outcomes) Desfechos	De maior relevância: sobrevida, qualidade de vida, manifestações cardiológicas, respiratórias e pulmonares, eventos adversos, doenças osteoarticulares e doença ocular. De menor relevância: teste de caminhada de 12 minutos, teste de subida de escadas de 3 minutos, capacidade funcional, glicosaminoglicanos (GAGs) urinários, crescimento.
S	(Study) Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECR), ECR abertos, EC não randomizados controlados ou não (quase experimentais) e estudos observacionais.

Pergunta: A reposição enzimática com galsulfase é eficaz, efetiva e segura para o tratamento de mucopolissacaridose VI?

A busca de evidências foi realizada nas bases de dados: Medline (via Pubmed), Embase, Lilacs, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e Cochrane Library. Os

termos e resultados dessa busca encontram-se no Quadro 2.

Quadro 2. Busca de evidências em base de dados.

Base eletrônica	Termos da busca	Número de artigos recuperados
<i>Medline</i> <i>(via Pubmed)</i>	((((("Mucopolysaccharidosis VI"[Mesh] OR (Type[All Fields] AND 6[All Fields] AND Mucopolysaccharidosis[Text Word])) OR (Type[All Fields] AND ("virology"[Subheading] OR "virology"[All Fields] OR "vi"[All Fields]) AND Mucopolysaccharidosis[Text Word])) OR Mucopolysaccharidosis Type VI[Text Word]) OR (("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields]) AND Maroteaux-Lamy[Text Word])) OR Maroteaux Lamy Syndrome[Text Word]) AND ("galsulfase"[Supplementary Concept] OR naglazyme[Text Word])	42
<i>The Cochrane Library</i>	#1 MeSH descriptor: [Mucopolysaccharidosis VI] explode all trees #2 Mucopolysaccharidosis Type 6 (Word variations have been searched) #3 Mucopolysaccharidosis 6 (Word variations have been searched) #4 GALSULFASE (Word variations have been searched) #5NAGLAZYME (Word variations have been searched) #6 #1 or #2 or #3 and #4 or #5	36
<i>CRD (Centre for Reviews and</i>	# Mucopolysaccharidosis VI	2

<i>Dissemination)</i>		
EMBASE	Lamy disease OR MPS VI OR mucopolysaccharidosis 6 OR mucopolysaccharidosis type vi OR mucopolysaccharidosis vi OR n acetylgalactosamine 4 sulfatase deficiency syndrome OR polydystrophic dwarfism AND arylplase; naglazyme; recombinant arylsulfatase B OR recombinant n acetylgalactosamine 4 sulfatase	228
LILACS	(tw:(mh:(Mucopolysaccharidosis VI)) OR (tw:(Mucopolysaccharidosis VI)) OR (tw:(Maroteaux-Lamy Syndrome)) OR (tw:(Polydystrophic Dwarfism)))) AND (tw:(Galsulfase)) OR (tw:(Naglazyme)) OR (tw:(enzyme replacement therapy))))	0

Adicionalmente foram realizadas buscas manuais, no entanto nenhum estudo relevante para o presente PTC foi encontrado.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E SELEÇÃO DE ESTUDOS

Os critérios de inclusão dos estudos foram ensaios clínicos randomizados (ECR) ou revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, nos quais a TRE com galsulfase fosse utilizada para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de MPS VI. Por se tratar de doença rara, caso fossem identificados menos de cinco artigos preenchendo o critério anterior, seriam avaliados estudos com menor poder de evidência: ECR abertos e EC não-randomizados, controlados ou não (quase-experimentos) e observacionais, desde que a amostra de pacientes fosse igual ou superior a quatro.

Foram excluídos estudos *in vitro* ou em modelos animais, revisões não

sistemáticas, opiniões de especialistas ou aqueles com delineamento diverso do 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, 308 publicações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Dois revisores independentes selecionaram 57 estudos para leitura na íntegra aplicando os critérios de elegibilidade e nos casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Das 57 publicações, 5 estudos foram incluídos (Figura 4).

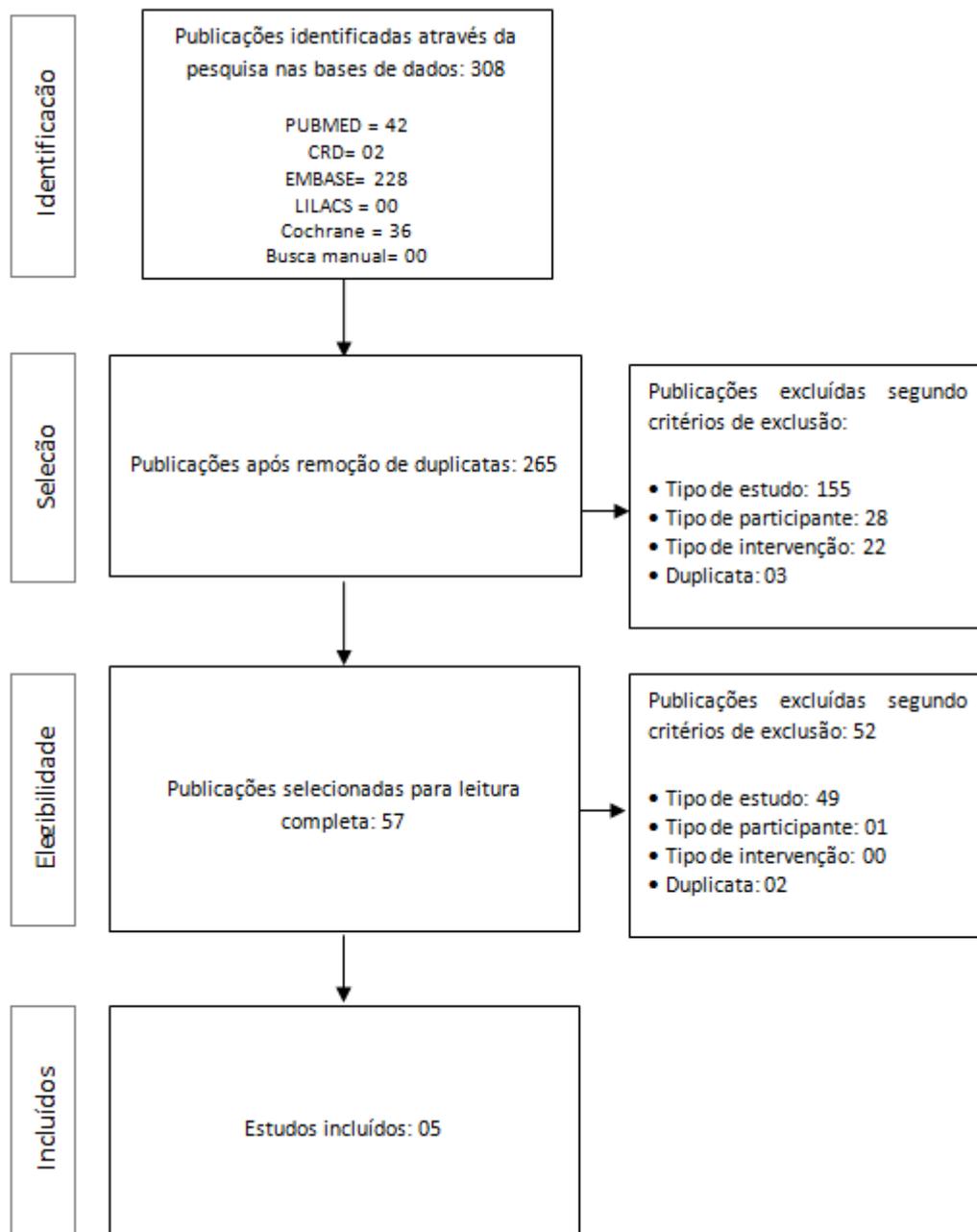


Figura 4. Fluxograma da seleção dos estudos.

3.3 DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Os estudos incluídos consistem em 01 ECR fase III, sendo um relato original do estudo e uma revisão sistemática que inclui o estudo, 01 ECR fase IV que avaliou o início precoce da terapia de reposição enzimática, 01 estudo transversal que avaliou o impacto do medicamento sobre o crescimento dos pacientes e 01 estudo que avaliou o efeito do medicamento na função cardíaca a partir de dados compilados das três fases do ECR.

Harmatz *et al*, 2006

Estudo de fase III randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, multinacional e multicêntrico (6 centros), com 24 semanas de seguimento, e fase aberta após esse período. Para avaliação da segurança e eficácia da terapia de reposição enzimática com galsulfase, foram incluídos no estudo 39 participantes diagnosticados por meio de prova bioquímica ou genética com MPS VI. Os participantes elegíveis (n=28) tinham 7 anos de idade ou mais e eram capazes de caminhar sem ajuda, por pelo menos 5m e não mais de 270m nos primeiros 6 minutos, ou não mais de 400m no total em 12 minutos. Dentre os 11 pacientes que não atenderam aos critérios de inclusão, sete deles excederam os critérios de elegibilidade da distância de caminhada na triagem, 3 tinham menos que 7 anos de idade e 1 experimentou um transplante sem sucesso na medula óssea 11 anos antes. Ainda assim, os 39 pacientes foram alocados randomicamente em dois grupos distintos: 19 receberam galsulfase na dose 1 mg/kg/semana e 20 receberam placebo.

O desfecho primário foi o teste da distância percorrida em 12 minutos de caminhada. Como desfechos secundários foram avaliados o teste de 3 minutos de subida de escadas e níveis de glicosaminoglicanos na urina. Os desfechos terciários incluíram avaliações de dor nas articulações, rigidez articular e nível de energia física, avaliação da amplitude de movimento das articulações e avaliação da destreza das mãos. Os parâmetros clínicos avaliados foram: função respiratória e cardíaca e avaliações oftalmológicas.

Os desfechos de segurança avaliados foram: incidência de eventos adversos (EAs), resultados laboratoriais (hematologia, análise de urina, função da tiróide), sinais vitais, eletrocardiograma, exames físicos e testes de imunogenicidade.

Na semana 24, o grupo intervenção apresentou melhora significativa, em comparação com o grupo placebo para o desfecho primário, teste da distância percorrida em 12 minutos, tendo percorrido em média 92,00 metros a mais. Embora o teste para 6 minutos não tenha sido considerado no protocolo do estudo, os autores relataram melhora também nesse parâmetro (média de 53,00 metros), para corroborar os resultados do teste em 12 minutos. Em relação aos desfechos secundários, observou

uma melhora no teste 3 minutos de subida de escadas no grupo intervenção, com uma diferença de 5,7 degraus/minuto, entretanto essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,025$). Para os níveis de GAG houve significativa redução da excreção dos mesmos na urina ($p<0,001$), em média 227 mcg/mg.

Para os desfechos terciários a galsulfase não demonstrou nenhuma melhoria até a semana 24 ou na extensão aberta, bem como para os parâmetros clínicos e laboratoriais.

Em relação à avaliação da segurança, não foram observadas diferenças significativas (valor de p não descrito) entre os grupos intervenção e placebo na ocorrência de eventos adversos graves, relacionados ao medicamento. Reações relacionadas à infusão ocorreram com maior frequência no grupo intervenção, entretanto, estas foram facilmente gerenciadas com interrupção ou desaceleração da taxa de infusão ou administração de uma dose extra de corticosteroides e/ou anti-histamínicos.

Dos 39 pacientes tratados com galsulfase, 38 desenvolveram anticorpos IgG anti-droga.

Limitações: As características dos participantes do estudo não foram semelhantes entre os dois grupos (os participantes do grupo placebo foram, em média, mais jovens, de baixa estatura e mais magros do que os do grupo intervenção. Os autores declararam que nenhuma dessas diferenças foi estatisticamente significativa). Vários desfechos previstos no protocolo do estudo não tiveram dados relatados ou os autores afirmaram não haver diferença entre os grupos, mas não publicaram os resultados encontrados. Além disso, o estudo foi financiado pela indústria fabricante do medicamento.

Brunelli *et al*, 2016

Brunelli e colaboradores realizaram uma revisão sistemática, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança do tratamento da mucopolissacaridose VI por terapia de substituição com galsulfase em comparação com placebo ou sem intervenção. Para isso, foram realizadas pesquisas online no Registro de Ensaio de Erros Inatos do Metabolismo da Fibrose Cística e Doenças do Ciclo genético, no CENTRAL, MEDLINE,

LILACS, no periódico *The Journal of Inherited Metabolic Disease* e na base de pesquisas clínicas *ClinicalTrials.gov* até 05 de fevereiro de 2016. A coleta e análise dos dados ocorreram de forma independente por dois autores que selecionaram os estudos, avaliaram o risco de viés e os dados extraídos. Apenas um estudo foi incluído (Harmatz *et al*, 2006) envolvendo 39 participantes que receberam terapia com galsulfase ou placebo. Nessa revisão, os autores não revelaram a geração de alocação e a forma de ocultação.

O estudo selecionado mostrou que a função motora melhorou em pessoas que receberam galsulfase, especialmente em sua capacidade de caminhar. Houve também uma melhora nos resultados de níveis de glicosaminoglicanos urinários. Os autores destacaram que os resultados foram vistos em um estudo de curto prazo e somente identificaram efeitos que se desenvolveram em pouco tempo. Não houve diferenças significativas entre o tratamento com galsulfase e placebo em relação aos efeitos adversos. Os autores reforçam a necessidade de se fazer mais pesquisas com o intuito de estudar os efeitos em longo prazo sobre a função cardíaca e pulmonar, além da qualidade de vida e sobrevida.

Limitações: Conforme destacado pelos autores a evidência é limitada, tendo em vista a inclusão de um único estudo de curta duração (24 semanas).

Braunlin et al, 2013

Braunlin e colaboradores (2013) realizaram um estudo para avaliar o impacto do tratamento com galsulfase sobre os efeitos cardíacos de pacientes com MPS VI em longo prazo. O estudo apresenta os resultados da função cardíaca de 54 indivíduos que participaram das fases I, II e III do ECR (Harmatz *et al*, 2016), sendo 33 com idade superior a 12 anos e 21 com idade inferior, que foram avaliados em três momentos: antes do início da terapia, 48 e 96 semanas. Os pacientes apresentavam anormalidades valvares cardíacas características da doença e hipertrofia ventricular esquerda. Aqueles pacientes com idade maior ou igual a 12 anos apresentavam diferenças estatisticamente significativas ($p=0,039$) para a dimensão sistólica do ventrículo esquerdo, insuficiência mitral e gradiente aórtico do que aqueles com menos de 12 anos.

A dimensão do ventrículo esquerdo apresentou-se inalterada ($p=0,076$) nos dois grupos (<12 anos e ≥ 12 anos). A dimensão sistólica do ventrículo esquerdo aumentou significativamente durante a terapia, mas os autores relatam que essa alteração não afetou a função cardíaca. A espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo também permaneceu aumentada, mas o z-escore médio para espessuras septais intraventriculares diminuiu consideravelmente ($p<0,0001$). Os autores afirmaram que nos indivíduos com menos de 12 anos de idade o z-escore médio refletiu significativamente menos hipertrofia e, para aqueles com 12 anos ou mais não houve diferença. Em função desse achado, eles afirmaram que o tratamento com galsulfase parece ser mais eficaz quando administrado em menores de 12 anos. Após 96 semanas de terapia, não houve mudança na estenose valvar cardíaca, na obstrução valvar mitral e na insuficiência mitral. A obstrução da válvula aórtica também se manteve inalterada, mas a regurgitação aórtica aumentou significativamente ($p=0,004$) em indivíduos com 12 anos de idade ou mais. Os autores concluem que o tratamento com galsulfase é eficaz na redução da hipertrofia septal intraventricular e na prevenção da progressão das anormalidades valvares cardíacas quando administrados em pacientes menores de 12 anos.

Limitações: O estudo agrupou e avaliou indivíduos de diferentes fases do ECR, e os subgrupos analisados apresentaram heterogeneidade relevante para os desfechos avaliados. A afirmação dos autores de que o medicamento pode ser mais eficaz para menores de 12 anos não é sustentada por resultados expressivos. Além disso, o estudo não apresentou resultados significativos para os desfechos cardíacos relevantes em MPS VI, como hipertrofia ventricular esquerda, regurgitação valvar e estenose após 96 semanas de acompanhamento. O estudo foi financiado pela BioMarin Pharmaceutical.

Harmatz *et al*, 2013

O estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da galsulfase, em diferentes doses, em crianças com MPS VI. Trata-se de um ensaio clínico, fase IV, multicêntrico e multinacional, em que os indivíduos foram aleatorizados de 1:1 para receber infusões semanais de 1,0 ou 2,0mg/kg de galsulfase por no mínimo 52

semanas. Devido à raridade do MPS VI e à dificuldade de diagnóstico antes de 2 a 3 anos de idade, os autores descrevem que o recrutamento foi desafiador. Para esse estudo, considerou-se que a inclusão de pacientes com um pouco mais de 1 ano de idade e com evidência radiográfica de displasia esquelética foi suficiente e necessária para completar o estudo. Quatro crianças com idade entre 3 e 12 meses de idade participaram do estudo, sendo que duas foram identificadas e avaliadas para MPS VI com base em história familiar conhecida (irmão mais velho com MPS diagnosticado) e outras duas foram tratadas com base em sintomas clínicos. A avaliação da eficácia foi feita por meio do nível da displasia esquelética determinada pelo monitoramento do aspecto físico, mudanças radiográficas e crescimento. Além disso, foram avaliados os níveis de glicosaminoglicanos urinários (GAGs), a função motora, a função cardíaca, a visão, a audição e a utilização dos recursos de saúde, além de avaliações de segurança do medicamento, considerados como avaliação de eficácia secundária. Segundo os autores, a galsulfase foi bem tolerada em doses de 1,0 e 2 mg/kg/semana sem eventos adversos graves. Duas crianças apresentaram quatro eventos adversos relacionados ao tratamento, porém foram descritos pelos autores como leves. Em relação aos desfechos avaliados, a altura e o peso permaneceram dentro do esperado para a idade. A audição, a função cardíaca, a hepatoesplenomegalia e a dismorfia facial estabilizaram ou melhoraram, mas a turvação da córnea e as anormalidades esqueléticas continuaram a progredir. Ademais, segundo os autores, os níveis de GAG urinários diminuíram com o tratamento. Os autores concluíram que o início precoce da galsulfase pode prevenir ou retardar a progressão de algumas manifestações da doença.

Limitações: Estudo clínico restrito a quatro indivíduos, sem comparador, em que ambos os grupos receberam o medicamento em doses distintas. Financiado pela BioMarin Pharmaceutical.

Harmatz *et al*, 2017

O estudo avaliou o impacto de galsulfase sobre o desenvolvimento de altura em pacientes com MPS VI. Para isso, foi realizado um estudo transversal a partir de diversos estudos clínicos de acompanhamento. Foram incluídos 141 pacientes, sendo

72 homens e 69 mulheres. A utilização da galsulfase, segundo os autores, foi associada ao aumento do Z-escore para aqueles que começaram o tratamento em 0-3, N3-6, N6-9, N9-12 e N12-15 anos de idade. No entanto, não foi identificado aumento no Z-escore em pacientes que iniciaram o tratamento entre os 15 e 18 anos de idade nem para os pacientes com níveis baixos de GAG ($\leq 200 \mu\text{g} / \text{mg}$ de creatinina). Os autores concluem ainda que o impacto da utilização da galsulfase tem relação com a idade e a gravidade do paciente, sugerindo que o início precoce do tratamento com galsulfase é importante.

Limitações - A principal limitação do estudo, descrita pelos autores, diz respeito ao pequeno tamanho da amostra em alguns dos grupos etários e que avalia apenas um parâmetro (crescimento), particularmente em pacientes com níveis baixos de GAG. Além disso, os autores descrevem ainda que é necessário aprofundar os conhecimentos sobre o tratamento incluindo uma população maior de pacientes por um período mais longo de acompanhamento. O desenho de estudo – transversal – também constitui uma limitação importante. Financiado pela BioMarin Pharmaceutical.

3.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS

A qualidade metodológica dos ECR (Harmatz *et al*, 2006; 2013) e da revisão sistemática foram avaliadas utilizando, respectivamente, a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane (Higgins & Green, 2017) e a ferramenta Amstar (Shea, 2009).

A qualidade metodológica do ECR (Harmatz *et al*, 2006) foi avaliada por BRUNELLI *et al*, 2012 em sua revisão sistemática (Figura 5).

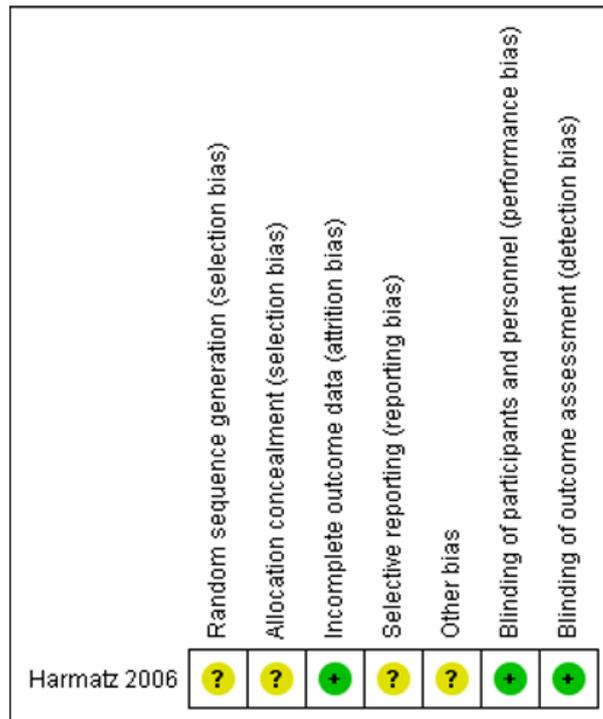


Figura 5. Avaliação do risco de viés pela ferramenta Cochrane de Hartz *et al* (2006).

Conforme discutido pelos autores na revisão sistemática supracitada o estudo de Hartz *et al* (2006), possui qualidade incerta, tendo em vista que os pesquisadores não relataram como a geração de alocação e o sigilo foram realizados. Além disso, o número de participantes incluídos foi pequeno e o tempo de seguimento foi de curta duração. Efeitos secundários importantes não foram determinados, por exemplo, capacidade respiratória e função cardíaca, qualidade de vida e mortalidade.

Já o estudo de Hartz *et al* (2013), apresenta baixa qualidade metodológica, pois tratar-se de um ensaio clínico aberto, sem mascaramento e sigilo de alocação, além de apresentar conflito de interesse (Figura 6).

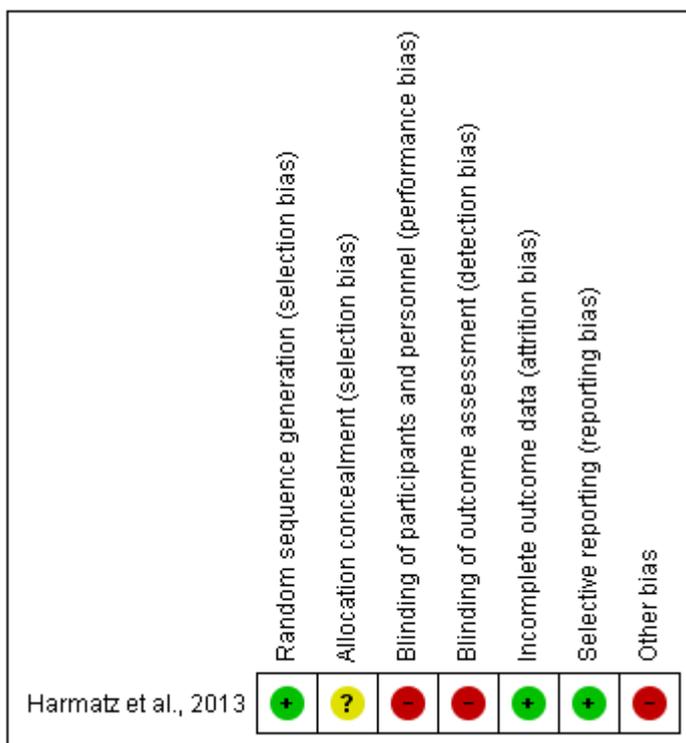


Figura 6. Avaliação do risco de viés pela ferramenta Cochrane de Hartz *et al*, 2013.

A revisão sistemática de Brunelli *et al* (2016) apresenta alta qualidade metodológica, tendo atendido 11/11 critérios na avaliação feita pela ferramenta Amstar.

4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

4.1 ESTIMATIVAS DE CUSTO DO TRATAMENTO

Os custos do tratamento foram estimados considerando os valores extraídos

do Painel de Preços do Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão (BRASIL, 2017), no qual foram obtidos os custos de aquisição do medicamento pelo governo por demanda judicial no ano de 2017, considerando que não há registros de compras da galsulfase no Banco de Preços em Saúde (BPS).

Para tanto, foram avaliadas a apresentação farmacêutica registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), frasco com solução injetável de 5mg/5mL, e o preço médio pago pelo Ministério da Saúde (MS) para atender a demanda de judicialização. A dose assumida foi aquela prevista na bula do medicamento, 1,0 mg/kg semanalmente. Estabeleceu-se ainda que não haveria fracionamento de doses.

O peso corporal dos pacientes com MPS VI considerado foi de 25Kg, conforme média dos pesos dos pacientes que participaram do ECR. Com intuito de obter um cenário mais amplo, o peso médio dos pacientes foi aumentado em 10Kg (35Kg).

Os dois cenários de custos considerados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Estimativa de custos do tratamento para MPS VI no Brasil

Medicamento	Apresentação	Posologia	Peso	Preço via judicial	Custo mensal tratamento	Custo anual tratamento
Galsulfase	5mg/5mL frasco ampola	1mg/Kg	25kg	R\$ 5.349,67	R\$ 106.993,40	R\$ 1.390.914,20
			35kg	R\$ 5.349,67	R\$ 149.790,76	R\$ 1.947.279,88

5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Com o objetivo de compreender o impacto financeiro, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), da incorporação da galsulfase para o tratamento de pacientes com MPS VI foi realizada a análise de impacto orçamentário.

Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição do medicamento, conforme apresentado no item 4.1 - Estimativas de custo do

tratamento.

Sabendo que os dados de prevalência e incidência da MPS VI no Brasil são escassos e não existem muitos estudos publicados, foram consideradas estimativas para essas taxas, baseadas nas melhores e mais recentes evidências disponíveis. Nesse contexto, para o cálculo do número de pacientes com MPS VI a serem tratados com galsulfase foi considerado o número encontrado por Vieira *et al.* (2008) de 57 pacientes no total da população brasileira no ano de 2006.

Para extrapolar esse dados aos anos subsequentes a 2006, considerou-se os dados de incidência global citados por Giugliani *et al* (2007), visto que a incidência da doença no Brasil é relatada como possivelmente mais alta do que na maioria dos países, adotando um modelo, de forma conservadora, o ponto inferior da estimativa global de 1 a cada 238.095 nascidos vivos.

Foram utilizados os dados do IBGE para o número de nascidos vivos na população brasileira de 2007-2015 e, para os anos subsequentes, foram considerados os dados do ano de 2015, uma vez que este dado é mais conservador do que aqueles gerados pelas projeções de estimativa populacional e taxa de natalidade do IBGE para os anos de 2016 a 2020 (Tabela 2).

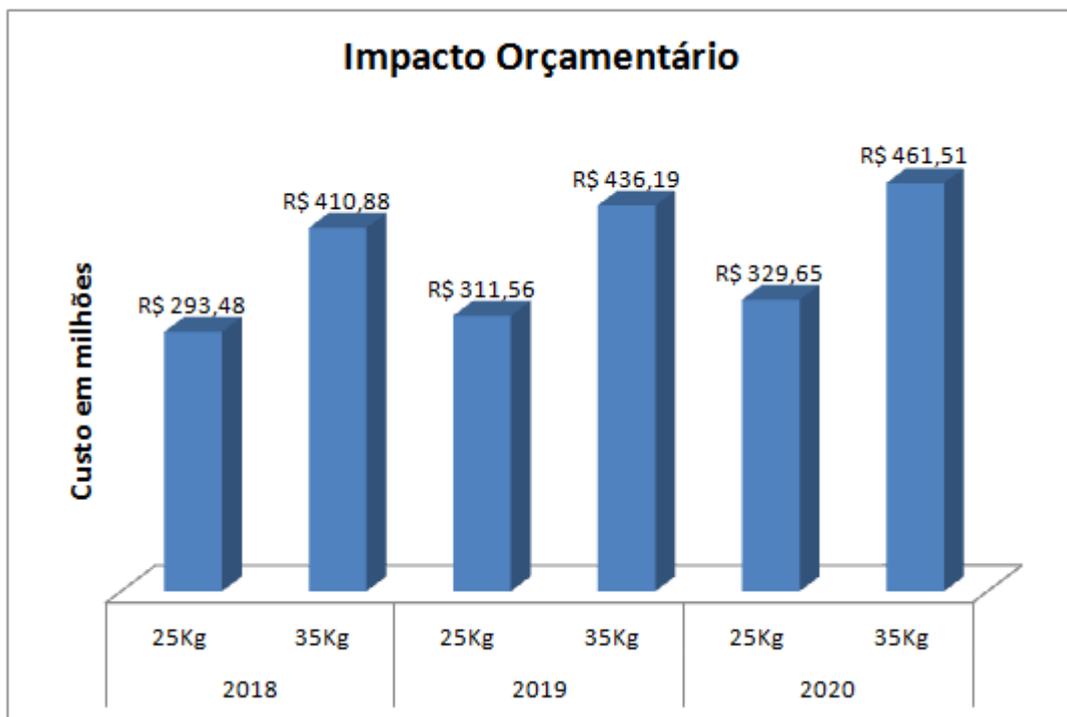
Tabela 2. Estimativa do número de pacientes com MPS VI no Brasil 2006-2020

ANO	Total de nascidos vivos*	Novos pacientes com MPS VI	Total de pacientes com MPS VI
2006	-	-	57
2007	3.080.266	12,94	69,94
2008	3.107.927	13,05	82,99

2009	3.045.696	12,79	95,78
2010	2.985.406	12,54	108,32
2011	3.044.594	12,79	121,11
2012	3.030.364	12,73	133,84
2013	2.989.981	12,56	146,39
2014	3.041.568	12,77	159,17
2015	3.058.783	12,85	172,02
2016	3.058.783	12,85	184,86
2017	3.058.783	12,85	197,71
2018	3.058.783	12,85	210,56
2019	3.058.783	12,85	223,40
2020	3.058.783	12,85	236,25

O horizonte temporal assumido foi de 3 anos contados a partir do ano de 2018. Optou-se por desconsiderar as mortes de pacientes devido à falta de dados robustos de mortalidade nessa população no Brasil. Além disso, considerou-se duas unidades de peso médio dos pacientes, tendo em vista que as informações sobre expectativa de vida disponíveis apontam uma sobrevida média de 20-30 anos para a forma grave e de 40-50 anos para a forma de progressão mais lenta.

Gráfico 1. Impacto orçamentário da incorporação da galsulfase entre 2018-2020



A estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de galsulfase, portanto, estaria entre R\$293,48 milhões e R\$410,88 milhões no primeiro ano de incorporação.

Adotando-se uma perspectiva menos conservadora e assumindo o ponto superior da estimativa global de incidência, 1 a cada 300.000 nascidos vivos (menor incidência), a estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de galsulfase, estaria entre R\$248,79 milhões e R\$348,31 milhões no primeiro ano de incorporação. Podendo chegar a R\$388,02 milhões ao final do terceiro ano.

6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Um medicamento está em fase de desenvolvimento pré-clínico para o tratamento da MPS VI (Quadro 03).

A alternativa terapêutica para MPS VI que está no horizonte tecnológico é:

Quadro 03. Medicamentos potenciais para Mucopolissacaridose VI

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos/ indicação	Aprovado para MPS VI
AAV2/8.TBG.hAR SB	Terapia gênica, vírus recombinante, modulador da ASB	Intravenosa	Fase Pré-clínica/MPS VI	--

Fonte: CortellistM da Thomson Reuters. Atualizado em: 03/05/2017.

A galsulfase (Naglazyme®) possui indicação em bula com registro na Anvisa para o tratamento da mucopolissacaridose VI.

7. AVALIAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

No *National Institute for Care and Excellence* (NICE) do Reino Unido, nenhuma avaliação para a Galsulfase foi localizada. No entanto, o medicamento encontra-se em uma lista de medicamentos não reembolsáveis pelo governo da Inglaterra desde abril de 2017.

Na agência canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) a galsulfase teve sua recomendação emitida em 2016 para o tratamento da MPS VI, porém com restrições, que incluem o atendimento a critérios pré-estabelecidos de inclusão de pacientes, acompanhamento clínico dos doentes para avaliação da efetividade do medicamento em 24 semanas (caso não sejam atingidos os objetivos terapêuticos determinados a terapia deve ser suspensa), além de redução

substancial do preço ofertado.

A agência escocesa *Scottish Medicines Consortium* (SMC) excluiu a galsulfase da lista de medicamentos órfãos com avaliação de *risk sharing* (risco compartilhado).

De acordo com as informações da agência australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) a galsulfase foi excluída da lista de medicamentos reembolsáveis da Austrália devido à relação de custo-efetividade inaceitavelmente alta. No entanto, o Comitê considerou que o uso de galsulfase apresenta benefício clínico e, por esse motivo, recomendou a inclusão do medicamento em um programa específico, "*Life Saving Drugs*", que permite acesso subsidiado a pacientes elegíveis a medicamentos caros para condições médicas graves e raras. O programa envolve critérios de inclusão rigorosos e acompanhamento dos pacientes para verificar a efetividade do medicamento e não está disponível para a toda a população, apenas para australianos segurados pelo Medicare.

8. RECOMENDAÇÃO

A evidência disponível acerca da eficácia da galsulfase no tratamento da MPS VI é escassa, havendo apenas um ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego, publicado, que apresenta qualidade incerta, avaliação de curto prazo e conflito de interesses. O estudo demonstrou superioridade frente ao placebo para desfechos de menor relevância, como o teste de caminhada em 12 minutos e a excreção de GAG urinários. Contudo, desfechos de maior relevância como melhora da função respiratória, da doença esquelética característica, qualidade de vida e aumento da sobrevida não foram avaliados. Os estudos realizados para analisar a função cardíaca, o crescimento e o início precoce do tratamento apresentam limitações e resultados incipientes, sendo necessária a realização de pesquisas mais robustas que demonstrem os benefícios da terapia para esses desfechos.

Conforme dados do Ministério do Planejamento, no ano de 2017, até o mês de julho, foram feitas duas compras, totalizando 16.306 frascos de galsulfase para atender a demanda de judicialização em saúde, com um gasto total de R\$ 87.834.369,16. Embora extremamente relevante, esse valor se mostra pequeno frente o impacto orçamentário estimado de R\$293,48 a R\$410,88 milhões no primeiro ano, caso esse medicamento seja incorporado no SUS.

Entende-se que a doença apresenta grande apelo social sendo galsulfase a única alternativa terapêutica atualmente disponível. Entretanto, diante do cenário exposto, é importante destacar que a galsulfase está associada a um custo significativamente alto, que constituirá um elevado encargo financeiro ao sistema, podendo tornar-se insustentável em longo prazo. Assim, recomenda-se uma negociação substancial do preço, junto à empresa fabricante do medicamento, de modo a tornar sua incorporação viável economicamente para o SUS. É importante destacar que em outros países de medicina socializada a incorporação somente foi possível mediante negociação de preços e/ou avaliação de risco compartilhado, sendo essa também uma possibilidade para o mercado brasileiro.

Ademais, deve-se destacar que, conforme estudo realizado por Giugliani *et al* 2007, estima-se que cerca de 19% dos pacientes com MPS VI estejam no Brasil. Assim, o país consome cerca de um quinto da produção do medicamento no mundo, sendo,

portanto, totalmente plausível e justificável a negociação de preço, a fim de atender essa fatia do mercado mundial de forma igualitária.

Finalmente, a elaboração de um PCDT para a referida doença faz-se necessário para estabelecer de forma clara os critérios para início e interrupção do tratamento.

REFERÊNCIAS

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- Consulta Pública nº 355, de 19 de junho de 2017. Disponível em:< <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3113140/CONSULTA+PUBLICA+N+355+GGMED.pdf/c7648e2f-4264-479c-95ca-4dd8879a447a>> Acessado em: 26 de julho de 2017. 2017a.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 16, de 01 de Abril de 2014. Disponível em:< www.anvisa.gov.br/legis> Acessado em: 26 de julho de 2017. 2014.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 39, de 14 de agosto de 2013. Disponível em:< www.anvisa.gov.br/legis> Acessado em: 26 de julho de 2017. 2013.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Disponível em:< www.anvisa.gov.br/legis> Acessado em: 26 de julho de 2017. 2010.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- RE nº 251, de 30 de janeiro de 2009. Disponível em:< www.anvisa.gov.br/legis> Acessado em: 26 de julho de 2017. 2009.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Naglazyme, bula do medicamento. Disponível em: https://facilbula.com.br/pesquisabula/arquivopdf?nomeArquivo=27348012016_4186465_PROFSSIONAL.pdf<. Acesso em 20 de julho 2017. 2017.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/fila-de-analise>>. Acesso em: 26 jul. 2017b.

BORGES, Maria F. et al. Mucopolissacaridose tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy): avaliação endócrina de três casos. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 47, n. 1, p. 87-94, 2003.

BRASII. Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. Secretaria de Gestão. Painel de Preços. Disponível em <http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/>.

BRAUNLIN, E. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme®) therapy. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 36, n. 2, p. 385-394, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014, Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Disponível em : http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html.

Acesso em : 22 de julho de 2017

BRUNELLI, Marcela Junqueira; ATALLAH, A. N.; DA SILVA, E. M. Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis type VI. **Cochrane. Database. Syst. Rev**, v. 3, 2012.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: Galsulfase. Disponível em :https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0434_complete_Naglazyme-Feb-23_16_e.pdf. Acesso em 13 de julho de 2017.

GIUGLIANI, Roberto; HARMATZ, Paul; WRAITH, James E. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. **Pediatrics**, v. 120, n. 2, p. 405-418, 2007.

GIUGLIANI, Roberto et al. Recent advances in treatment approaches of mucopolysaccharidosis VI. **Current pharmaceutical biotechnology**, v. 12, n. 6, p. 956-972, 2011. 956-962.

GUARANY, Nicole Ruas. Avaliação do efeito da terapia de reposição enzimática na capacidade funcional de pacientes com mucopolissacaridose. 2011.

HARMATZ, Paul et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. **The Journal of pediatrics**, v. 148, n. 4, p. 533-539. e6, 2006.

HARMATZ, Paul R. et al. Galsulfase (Naglazyme®) therapy in infants with mucopolysaccharidosis VI. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 37, n. 2, p. 277-287, 2014.

HARMATZ, P.; SHEDIAC, Renee. Mucopolysaccharidosis VI: pathophysiology, diagnosis and treatment. **Front Biosci**, v. 21, n. 1, p. 385-406, 2016.. Disponível em file:///C:/Users/mmorg/Downloads/Harmatz_2017.pdf.

HARMATZ, Paul R. et al. Galsulfase (Naglazyme®) therapy in infants with mucopolysaccharidosis VI. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 37, n. 2, p. 277-287, 2014.

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.

LITJENS, Tom et al. Identification, expression, and biochemical characterization of N-acetylgalactosamine-4-sulfatase mutations and relationship with clinical phenotype in MPS-VI patients. **American journal of human genetics**, v. 58, n. 6, p. 1127, 1996.

MUENZER, Joseph. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. **Molecular genetics and metabolism**, v. 111, n. 2, p. 63-72, 2014.. Disponível em file:///C:/Users/mmorg/Downloads/Muenzer_2013.pdf.

NATIONAL INSTITUTE FOR CARE AND EXCELLENCE (NICE). England NHS: MEDICINES NOT REIMBURSED THROUGH NATIONAL PRICES AND DIRECTLY COMMISSIONED BY NHS ENGLAND. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/04/nhs-england-drugs-list-v12.pdf>. Acesso em 20 de julho de 2017.

NOH, H.; LEE, J. I. Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, v. 39, n. 3, p. 215-224, 2014..Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24612142>.

PEREIRA, J. O.; GARBELINI, M. G. A. M.; PALAZZO, V. C. Mucopolysaccharidosis type VI: natural history, diagnostic and therapeutic importance. **Rev Neurocienc**, v. 19, n. 2, p. 329-38, 2011.

PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). Public Summary Document: Galsulfase. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-07/GALSULFASE-rch%20Naglazyme%205.5%20BioMarin%20Pharmaceuticals%20PSD%20FINAL%202007-07.pdf>. Acesso em 20 de julho de 2017.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). List of drugs included in ultra orphan drugs risk share arrangement – March 2016. Disponível em: <http://www.nsd.scot.nhs.uk/Documents/2016-03-04%20List%20of%20drugs%20included%20in%20orphan%20drugs%20risk%20share%20arrangement.pdf>. Acesso em 20 de julho de 2017.

SHEA, B. J. et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the

methodological quality of systematic reviews. **Journal of clinical epidemiology**, v. 62, n. 10, p. 1013–1020, out. 2009.

TOMATSU, S. et al. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment: a special review. **Current pharmaceutical biotechnology**, v. 12, n. 6, p. 931-945, 2011.

VALAYANNOPOULOS, Vassili et al. Mucopolysaccharidosis vi. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 5, n. 1, p. 5, 2010.