

Parecer Técnico Científico  
MEPSEVII® (alfavestronidase)  
no tratamento de mucopolissacaridose tipo VII

## Parecer Técnico-Científico elaborado para a solicitação de incorporação de Mepsevii® (alfavestronidase) junto à CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS)

### Autores:

**Ligia Yoshida**

Health Economics and Outcomes Research Consultant

[ligia.yoshida@kantarhealth.com](mailto:ligia.yoshida@kantarhealth.com)

**Renata Eiras**

Médico consultor

[renata.eiras@evidencias.com.br](mailto:renata.eiras@evidencias.com.br)

Kantar Health

### Revisado por:

**Wilson Follador, PhD**

Consultor em Economia da Saúde

[wfollador@techvalue.com.br](mailto:wfollador@techvalue.com.br)

TechValue Consultoria em Saúde

### Declaração de conflito de interesses:

Os autores e o revisor receberam honorários da Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda para a elaboração deste documento. Essa empresa não interferiu na construção do seu conteúdo, o qual foi produzido obedecendo as normas estabelecidas pela CONITEC.

### Em nome de:

**Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda.**

Rua Josefina, 200, 1º andar, conjunto 115

Guarulhos – São Paulo

## Resumo executivo

A mucopolissacaridose do tipo VII (MPS VII), ou Síndrome de Sly, é uma condição ultrarrara, havendo registro de 22 pacientes no Brasil em 15 anos. A doença se caracteriza pela ausência ou mau funcionamento da enzima beta-glicuronidase, que acarreta um acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs) intracelulares, com consequências físicas, metabólicas e neurológicas, além de sofrimento para o paciente e seus familiares.

Pacientes com MPS VII que sobrevivem ao período fetal apresentam caracteristicamente anormalidades esqueléticas, hepatoesplenomegalia, doenças cardiovasculares e respiratórias, infecções otológicas frequentes e comprometimento cognitivo, entre outros problemas.

Da mesma forma que outras doenças raras, apresenta informações limitadas de dados epidemiológicos, diagnóstico e tratamento, mas a MPS VII tem um conjunto de informações ainda mais restrito, dada as baixíssimas incidência e prevalência dessa condição.

Até recentemente, as únicas alternativas para lidar com esta doença eram cirurgias e manejo dos sintomas para melhorar da qualidade de vida do paciente, entre as quais o transplante de medula óssea era uma tentativa de obter resultados, mas com pouca eficácia. Desta forma, a MPS VII era considerada uma doença ao mesmo tempo órfã (baixa prevalência) e uma necessidade médica não atendida.

O alfavestronidase (Mepsevii®) é o primeiro medicamento desenvolvido e aprovado no mundo para o tratamento de mucopolissacaridose VII (MPS VII; síndrome de Sly) em pacientes de todas as idades. O efeito de MEPSEVII sobre as manifestações da MPS VII no sistema nervoso central ainda não foi estabelecido.

Dados de eficácia e segurança de alfavestronidase foram avaliados em um estudo pivotal envolvendo 23 pacientes com MPS VII não tratados previamente. Após 24 semanas de tratamento com alfavestronidase ocorreu uma redução intensa, sustentada e estatisticamente significativa da excreção urinária de glicosaminoglicanos. Além desse resultado objetivo, também foi observada melhora clínica e estatisticamente significativa em desfechos tais como distância na caminhada em 6 minutos, função pulmonar, acuidade visual, capacidade motora, destreza e outros indicadores.

A análise farmacoeconômica avaliou que o uso de alfavestronidase (Mepsevii®) está associado a uma relação de custo-efetividade de R\$ 3.141.796,90 por unidade de ganho terapêutico segundo critérios MDRI e de R\$ 1.963.623,06 considerando a melhora da fadiga. Foi estimado que a incorporação de alfavestronidase (Mepsevii®) geraria em um custo incremental de R\$ 467.299.710,51 em cinco anos para o Sistema Único de Saúde.

O estudo econômico elaborado para atender às necessidades deste Parecer Técnico-Científico foi extremamente conservador em relação aos custos atualmente verificados no Brasil para a assistência aos portadores de MPS VII, devido à falta de dados relativos a essa doença. É bastante plausível supor que os custos realmente observados no mundo real sejam superiores aos utilizados neste estudo.

## Sumário

1.	Introdução .....	6
2.	Mucopolissacaridose VII.....	7
2.1.	Epidemiologia da MPS VII.....	7
2.2.	Características clínicas e diagnóstico da MPS VII .....	8
2.3.	Tratamento da MPS VII .....	11
3.	Descrição da Tecnologia Proposta: alfavestronidase .....	13
3.1.	Indicação .....	13
3.2.	Posologia .....	14
3.3.	Farmacologia .....	14
3.4.	Instruções para a utilização.....	14
4.	Base de Dados e Estratégia de Busca .....	16
4.1.	Métodos .....	16
4.2.	Resultados da pesquisa bibliográfica .....	17
4.2.1.	Estudo clínico de Harmatz et al (2018).....	19
4.2.2.	Resultados.....	21
4.3.	Publicações adicionais.....	26
4.3.1.	Estudo de extensão UX003-CL202 – Wang et al (2018).....	26
4.3.2.	Estudo de Revisão – McCafferty & Scott (2019).....	27
4.4.	Discussão da revisão bibliográfica.....	31
5.	Status da avaliação de alfavestronidase em outros países.....	31
6.	Estudos de Avaliação Econômica .....	31
6.1.	Fundamentos.....	32
6.2.	Custo de tratamento .....	32
6.3.	Análise de Custo – Efetividade .....	35
6.4.	Análise de Impacto Orçamentário .....	36
7.	Conclusão .....	42
8.	Referências.....	43
9.	Anexo: Bula de Mepsevii® .....	46

Lista de abreviações

6MWT	<i>6-Minutes Walk Test</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BOT	<i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency</i>
CGI	<i>Clinical Global Impression</i>
CVF	Capacidade vital pulmonar
EA	Eventos Adversos
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EP	Erro Padrão
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
FVC	<i>Forced vital capacity</i>
FVC <sub>%pred</sub>	<i>Forced vital capacity % predicted</i>
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
GAG	Glicosaminoglicano
GEE	<i>Generalized Estimating Equation</i>
MDRI	<i>Multi-Domain Responder Index</i>
MID	<i>Minimally Important Difference</i>
MPS	Mucopolissacaridose
MPS VII	Mucopolissacaridose do tipo VII
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i>
rhGUS	Beta-glicuronidase
SC	Sulfato de condroitina
SD	Sulfato de dermatano
SH	Sulfato de heparano
TES	Terapia Enzimática Substitutiva
TMO	Transplante de Medula Óssea
uGAG	Glicosaminoglicanos urinários

## 1. Introdução

As mucopolissacaridoses (MPS) constituem um grupo heterogêneo de doenças genéticas raras que afetam o metabolismo de glicosaminoglicanos (GAG), macromoléculas que fornecem suporte estrutural à matriz extracelular e são parte importante dos processos de regulação e comunicação celular, levando ao acúmulo de intermediários metabólicos nos lisossomos; esse acúmulo em vários órgãos e tecidos resulta em uma série de sinais e sintomas, integrantes de um quadro clínico multissistêmico (1,2).

Já foram identificados 11 defeitos enzimáticos que causam sete tipos diferentes de MPS (1). Sete tipos de MPS são categorizados com base nas deficiências de uma ou mais de onze enzimas lisossomais específicas e são descritos como MPS I até MPS IX (MPS V e VIII não são mais consideradas); as características clínicas e gravidade da doença variam de acordo com o tipo de MPS, conforme segue (3,4)

- Síndrome de Hurler (MPS I-H)
- Síndrome de Schele (MPS I-S)
- Síndrome de Hurler-Schele (MPS I-H/S)
- Síndrome de Hunter (MPS II)
- Síndrome de Sanfilippo (MPS III)
- Síndrome de Morquio (MPS IV)
- Síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI)
- Síndrome de Sly (MPS VII)
- Síndrome de Natowicz (MPS IX)

As manifestações mais frequentes das MPS incluem principalmente facie característica, opacificação da córnea e/ou outros problemas oculares, macroglossia, perda auditiva, hidrocefalia, cardiopatia, problemas respiratórios, hepatoesplenomegalia, hérnia inguinal e umbilical, disostose<sup>1</sup> múltipla, limitação da mobilidade articular e dano cognitivo (em parte dos casos). Devido ao comprometimento de vários órgãos e tecidos, os pacientes com MPS frequentemente necessitam de intervenções cirúrgicas que podem levar a um alto índice de complicações. (1)

Antes do advento de terapias dirigidas para a restauração da atividade da enzima deficiente, o tratamento das MPS I, II e VI tinha como principal foco a prevenção e o cuidado das complicações, aspecto ainda bastante importante no manejo desses pacientes. Na década de 80 foi proposto o tratamento das MPS com transplante de medula óssea/transplante de células tronco hematopoiéticas (TMO/TCTH), que ainda hoje é recomendado para pacientes com a forma grave de MPS I, diagnosticados antes dos dois anos de idade, pela possibilidade desta terapia prevenir ou retardar o dano cognitivo. De uma maneira geral, o TMO/TCTH não tem sido recomendado para as demais formas de MPS I e para os pacientes com MPS VI, pelos altos riscos e a existência de terapia enzimática, assim como para MPS II, em função da ausência de bons resultados. (1) Na década de 90 começou o desenvolvimento da Terapia Enzimática Substitutiva (TES, também chamada de Terapia de Reposição Enzimática - TRE), que se tornou uma realidade aprovada para uso clínico em 2003 para MPS I, em 2005 para MPS VI e em 2006 para MPS II. (1)

Em 2010, Giugliani *et al* afirmaram que as terapias de reposição enzimática permitiram modificar radicalmente o panorama do tratamento das mucopolissacaridoses I, II e VI na última década e vem

---

<sup>1</sup> Disostose: Malformação congênita em que há ossificação defeituosa dos ossos do crânio e ausência total ou parcial das clavículas.

ajudando na melhor compreensão da fisiopatologia da doença e de potenciais biomarcadores, podendo ainda estender seus benefícios para a outras MPS. (1)

## 2. Mucopolissacaridose VII

A mucopolissacaridose VII, também conhecida como Síndrome de Sly (descoberta em 1973 por William Sly), é um distúrbio de armazenamento lisossomal de origem genética, autossômico, recessivo, extremamente raro, cronicamente debilitante e com risco de vida (5,6).

Essa síndrome está especificamente ligada a uma mutação no gene da beta-glicuronidase (GUSB) localizado no braço longo do cromossomo 7 (7q21-q22), uma enzima que desempenha um papel essencial na degradação de glicosaminoglicanos específicos (GAG) que são constituintes do tecido conjuntivo, especialmente sulfato de condroitina (SC), sulfato de dermatano (SD) e sulfato de heparano (SH); a deficiência na atividade enzimática da beta-glicuronidase resulta em degradação parcial e acúmulo de GAG em lisossomos de vários tecidos por todo o corpo, incluindo o sistema nervoso central, com consequente dano celular e disfunção orgânica (5,7). A heterogeneidade nas mutações desse gene contribui para a extensa variabilidade clínica entre os pacientes com MPS VII (8,9).

Assim como ocorre com outras doenças raras, os conhecimentos a respeito da MPS VII ainda carecem de mais casuística, maiores esforços para o estudo dos casos e mais tempo para o acompanhamento. No entanto, já existe um considerável corpo de informações, como será apresentado ao longo deste documento.

### 2.1. Epidemiologia da MPS VII

Informações sobre a incidência dos distúrbios de armazenamento lisossômico são relativamente limitadas e apresentam variações entre publicações e regiões distintas. Kingma et al (2015) analisaram os resultados dos 6 maiores estudos epidemiológicos sobre as prevalências ao nascimento de um painel relativamente grande desses distúrbios e observaram que, em conjunto, os números anuais variaram de 7,5 casos na Colúmbia Britânica a 23,5 casos por cada 100.000 nascidos vivos nos Emirados Árabes Unidos, com predomínio das esfingolipidoses e mucopolissacaridoses (10).

Os critérios para definir uma doença rara referem-se principalmente a baixas frequências populacionais. Por exemplo, no Brasil, segundo o Ministério da Saúde, o conceito de doença rara se refere à enfermidade que atinge 65 pessoas em um grupo de 100.000 habitantes (11). Além desta definição básica, alguns autores também entendem que as doenças raras são caracterizadas pelo baixo conhecimento da doença, escassez de opções de tratamento e poucas informações clínicas e epidemiológicas para o planejamento de políticas públicas.

Se as MPS são doenças raras, a MPS VII pode ser considerada uma doença ultrarrara, pois é uma das menos frequentes nesse grupo. As prevalências de MPS VII, em número de casos para cada 100.000 nascidos vivos, foram relatadas como sendo de 0,05 na Austrália, 0,24 na Holanda, 0,29 na Colúmbia Britânica (Canadá) e 0,02 na República Tcheca (10). Montano et al (2016) referem que, de forma geral, a frequência da MPS VII seja estimada entre 1:300.000 a 1:2.000.000 casos por nascidos vivos, sendo que uma parte considerável dos casos deve ser perdida devido a morte antes do nascimento, uma vez que o fenótipo mais comum é a hidropsia fetal, enquanto outros casos devem ir a óbito antes de estabelecer o diagnóstico (12).

Harmatz et al (2018) estimam que a incidência global de MPS VII seja inferior a 200 pacientes-ano (6).

Segundo Khan et al (2017), a prevalência de todos os tipos de MPS no Japão, entre 1982 e 2009, foi de 1,53 casos para cada 100.000 nascidos vivos, sendo apenas 1,3% destes referente a MPS VII; na Suíça, entre 1975 e 2008, a prevalência de MPS foi de 1,56 casos / 100.000 nascimentos, com apenas 2,4% deles sendo de MPS VII (4).

Na República Checa, entre 1975-2008, foram identificados 119 indivíduos com MPS, sendo 1% relativos a MPS VII, com uma incidência de 0,02 casos por 100.000 nascidos vivos (13).

Nos EUA, entre 1995 e 2005, Puckett et al. descreveram uma incidência de MPS VII de 0,05 para 100.000 nascidos vivos (14). O site da *National Organization of Rare Disorders* refere que menos de 100 casos de MPS VII encontram-se relatados nos EUA (15).

Na Holanda, 331 casos de MPS foram diagnosticados durante um período de 27 anos (1970-1996). A incidência de MPS VII foi de 0,24 para 100.000 nascidos vivos, representando 2,0% de todos os casos de MPS (16).

No Brasil, uma recente publicação da Sociedade Brasileira de Genética (2019) apresentou um estudo que avaliou casos de doenças do armazenamento lisossomal entre 1982 e 2017 e identificou 22 casos confirmados de MPS tipo VII neste período de 15 anos (17). Giugliani et al (2017) estimaram que a incidência de MPS VII no Brasil é de 0,026 casos em cada 100.000 nascidos vivos(18).

## 2.2. Características clínicas e diagnóstico da MPS VII

Assim como em outras formas de MPS, à medida que mais pacientes foram identificados ficou claro que existe um amplo espectro da gravidade da doença entre os pacientes com MPS VII. Até o momento, avaliações precisas da frequência e das características clínicas da doença têm sido difíceis. É necessária uma maior coleta de dados sobre a história natural da MPS VII para entender melhor o espectro da gravidade da doença, a taxa de progressão e a distribuição de sintomas específicos em pacientes não tratados (12).

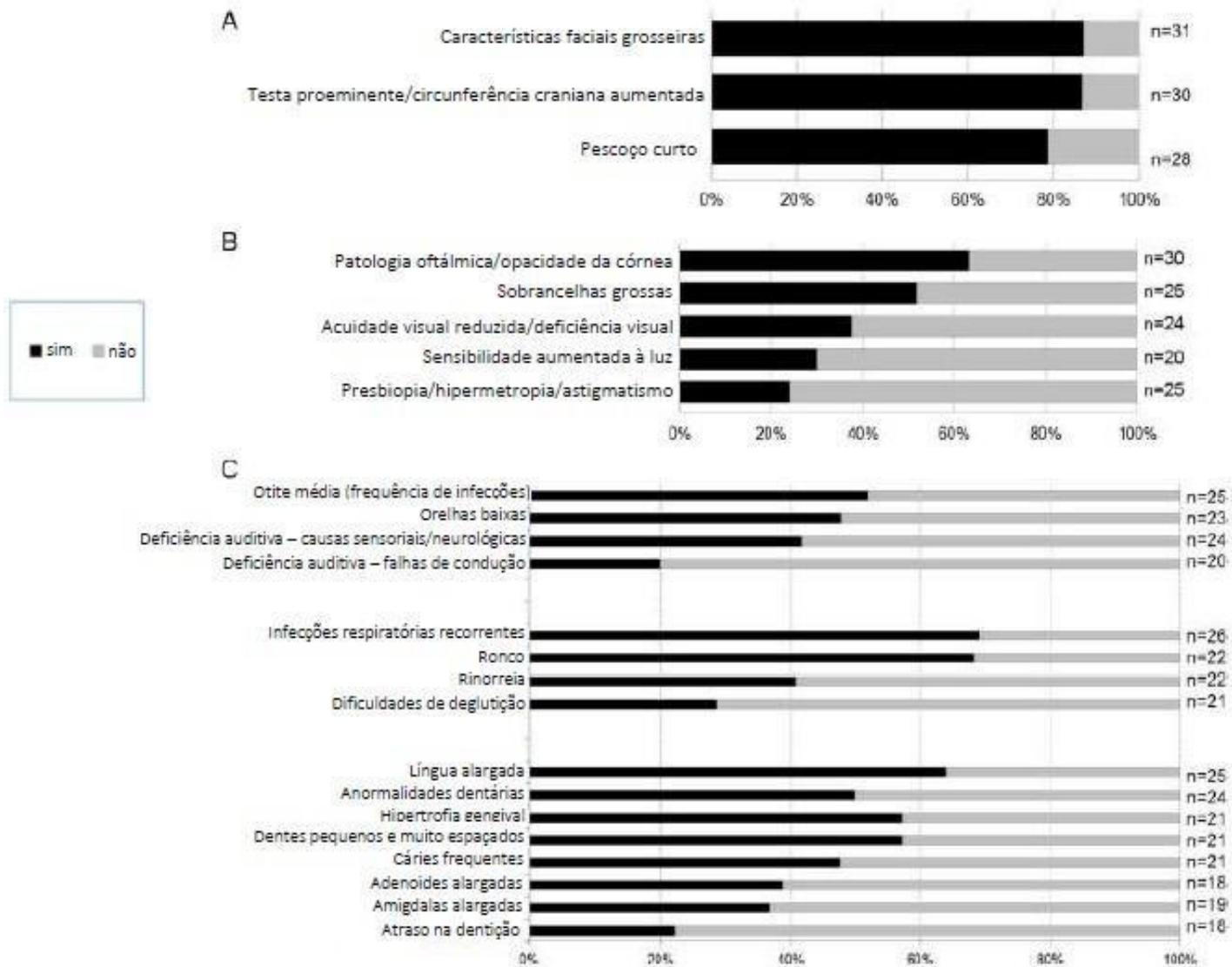
A apresentação clínica e a progressão da doença na MPS VII apresentam ampla variação, indo desde a hidropisia fetal letal até formas benignas em adolescentes ou adultos com cifose torácica. As principais características são baixa estatura, macrocefalia, fâcies grosseiras, pescoço curto, opacidades da córnea, *pectus carinatum*<sup>2</sup>, cifose, escoliose, hepatomegalia, esplenomegalia, hérnia umbilical, hérnia inguinal, disostose múltipla, hipoplasia do processo odontóide<sup>3</sup>, hipertricrose, displasia acetabular, articulações contraídas, atraso no desenvolvimento neuromotor e hidrocefalia; infecções respiratórias são comuns (2).

---

<sup>2</sup> *Pectus carinatum*, conhecido popularmente como “peito de pombo”, é uma deformação do osso esterno que o torna mais saliente, podendo ou não ser bastante visível.

<sup>3</sup> O processo odontóide é uma extensão do corpo da segunda vértebra cervical, que articula a segunda vértebra com o arco anterior da primeira vértebra. A sua hipoplasia pode levar à instabilidade e a compressão medular.

Figura 1: Sinais clínicos encontrados em (A) cabeça e pescoço, (B) olhos e (C) ouvido, nariz e garganta de pacientes com MPS VII



Fonte: (12)

Montaño et al (2016) publicaram um conjunto de dados clínicos e fenotípicos de um grupo de 56 pacientes com MPS VII, provenientes dos seguintes países: Brasil (27%), USA (20%), Alemanha (18%), Argentina (11%) e outros (Turquia, Espanha, Japão, Malásia, México, Austrália e Lituânia). Com relação à idade registrada na última visita realizada a um médico, a mínima foi de 0,3 anos e a máxima de 30 anos, com uma média de 13,25 anos. A Figura 1 sumariza algumas das características registradas desse grupo. Além destes sinais e sintomas, faz-se importante citar alguns detalhes (12):

- Anormalidades cardíacas: no grupo avaliado, 50% apresentavam doenças valvares cardíacas e 37% possuíam cardiomiopatias;
- No sistema muscular esquelético, disostose confirmada por Raios X foi constatada em 90% dos pacientes. Houve perda da amplitude de movimento articular (85%), dando origem a mobilidade restrita (78%), contraturas articulares (84%) e rigidez (72%). Deformidades da coluna incluíam escoliose (69%), cifose (68%) e corcunda (63%). As deformidades nas pernas incluíram *genu valgum*<sup>4</sup> (63%) e *talipes equinovarus*<sup>5</sup> (35%). Anormalidades nas mãos incluíram redução do movimento do pulso (58%), mãos em garra (56%) e dedos curvos (54%). Displasia acetabular nos quadris foi observada em 53% dos pacientes e 63% tinham dor no quadril ou nas costas quando se curvaram. 88% dos pacientes tinham tronco curto, 85% tinham *pectus carinatum* ou *excavatum*<sup>6</sup>, 78% apresentavam deformidades torácicas / caixa torácica e 79% tinham baixa estatura.
- No âmbito neurológico, 94% dos pacientes mostravam limitações no vocabulário e 86% apresentavam retardo mental.

Embora os pacientes com MPS VII possam ir a óbito antes do nascimento ou sobreviver apenas alguns meses, uns raros pacientes sobreviveram até a quinta década de vida, com início tardio e inteligência normal ou quase normal; o nível de gravidade pode ser relacionado ao genótipo e à atividade enzimática residual. (2,5,12). A expectativa de vida é reduzida como resultado de infecções frequentes do trato respiratório superior, complicações neurodegenerativas e anormalidades do trato gastrointestinal (15).

Aproximadamente 42% dos portadores de MPS VII morrem até 35 anos (19).

Como ocorre com outras doenças raras, a MPS VII tem impacto social negativo na vida de pacientes e familiares, o que a torna um problema de saúde pública (20).

A apresentação extremamente variável dessa doença dificulta o diagnóstico precoce baseado na avaliação clínica. Mesmo os níveis urinários aumentados de GAG, que frequentemente orientam o diagnóstico, podem não ser patognomônicos em portadores de formas clínicas moderadas (5).

A deficiência das funções da enzima beta-glicuronidase gera o acúmulo de GAG, que é excretado na urina, o que fundamenta o teste laboratorial da presença de excesso de glicosaminoglicanos na urina como método diagnóstico inicial (21).

Estudos de granulócitos podem revelar inclusões metacromáticas grosseiras nesses pacientes. Os diagnósticos são confirmados pela confirmação da deficiência de beta-glicuronidase em leucócitos ou fibroblastos. O prognóstico é ainda incerto, pois os níveis de atividade enzimática não permitem uma determinação precisa da gravidade da doença. Testes genéticos moleculares para mutações no gene GUSB também estão disponíveis para confirmar o diagnóstico e podem, às vezes, oferecer mais informações sobre o prognóstico. O diagnóstico pré-natal é possível pela amniocentese ou coleta de

---

<sup>4</sup> *Genu valgum*: condição em que os joelhos se inclinam e se tocam quando as pernas são endireitadas.

<sup>5</sup> *Talipes equinovarus*: flexão plantar, inclinação do calcanhar para dentro (da linha média da perna) e adução do pé (desvio medial do eixo vertical da perna).

<sup>6</sup> *Pectus excavatum*: deformidade do tórax e osso esterno caracterizada por uma depressão do esterno e costelas na frente do tórax

amostras de vilosidades coriônicas para medir a atividade da beta-glicuronidase, ou ainda por meio de testes genéticos moleculares para mutações no gene GUSB (5).

### 2.3. Tratamento da MPS VII

Todas as mucopolissacaridoses são doenças progressivas que atingem o sistema muscular esquelético (ossos e articulações), coração, pulmões, olhos (córnea, retina e nervos ópticos), fígado e baço e, em algumas delas, o SNC. Devido a essa natureza progressiva, o diagnóstico e o tratamento precoces são de grande importância; a progressão da doença está associada a danos nos órgãos em função de múltiplas vias secundárias complexas, e não apenas pelo acúmulo de GAG, levando a complicações secundárias geralmente irreversíveis (22).

Até um passado recente, a única abordagem terapêutica nas mucopolissacaridoses era o tratamento sintomático e de suporte. Para alguns tipos de MPS, os transplantes de medula óssea / células-tronco hematopoiéticas são alternativas possíveis; esses transplantes usam as propriedades das células-tronco em secretar a enzima deficiente e colonizar os tecidos deficientes em enzimas, permitindo constante troca enzimática intercelular. Os transplantes de células-tronco hematopoiéticas podem ser considerados um padrão de tratamento para a MPS I, havendo ainda alguns relatos de benefícios na MPS II, IV A, VI e VII. Esses transplantes não são considerados curativos para a maioria das MPS e o fator mais crítico para obter melhores desfechos é sua realização o mais precoce possível, de preferência enquanto os pacientes ainda são assintomáticos. Uma significativa vantagem dos transplantes de células-tronco hematopoiéticas é a possibilidade de tais células ultrapassarem a barreira hematoencefálica, permitindo reduzir os danos neurológicos que podem advir da doença; por outro lado, o repovoamento celular dos tecidos do sistema nervoso central é um processo que normalmente leva muitos meses para ocorrer, justificando a associação desse tipo de transplante com a terapia enzimática substitutiva (17). No entanto, não há comprovação científica de que os portadores de MPS VII possam ser beneficiados pelos transplantes de medula óssea / células-tronco hematopoiéticas; de acordo com Bittar (2018), tais transplantes têm mostrado benefícios na síndrome de Hurler (MPS I), mas as taxas de sobrevida são assemelhadas às das crianças não tratadas. (3)

Pacientes com MPS podem ser sensíveis à anestesia devido a malformações nas vias aéreas ou na coluna cervical, portanto, precauções devem ser tomadas caso sejam submetidos a um procedimento cirúrgico (15).

Nas últimas décadas, as perspectivas para pacientes com MPS melhoraram consideravelmente, com melhor entendimento de sua patogênese e história natural, avanços nos cuidados de suporte e a disponibilidade de tratamentos específicos para algumas doenças (22). De acordo com Gutiérrez-Solana (2017), tem sido observado que a administração precoce da terapia enzimática substitutiva (TES) na MPS, antes de ocorrerem alterações irreversíveis, produz uma evolução mais atenuada da doença; crianças tratadas com TES muito cedo têm uma evolução clínica mais branda do que seus irmãos tratados mais tarde, podendo retardar ou impedir o desenvolvimento de manifestações ósseas, valvares ou cognitivas e modificando a história natural dessas doenças (23).

Antes do surgimento da alfavestronidase, as únicas opções de tratamento para a MPS VII consistiam em terapia de suporte e tratamento sintomático para minorar o sofrimento e melhorar a qualidade de vida (2). Entre tais alternativas, as mais comuns são as cirurgias (reparo da hérnia, prótese de quadril e fusão cervical), antibióticos e fisioterapia, entre outros (12).

Alfavestronidase (Mepsevii®) é uma forma recombinante da beta-glicuronidase humana, produzida por tecnologia de ADN recombinante. Alfavestronidase (Mepsevii®) está indicada para o tratamento de mucopolissacaridose VII (MPS VII; síndrome de Sly) em pacientes de todas as idades, sendo que o efeito do alfavestronidase sobre as manifestações da MPS VII no sistema nervoso central ainda não foi

estabelecido. A eficácia e segurança de alfavestronidase foi avaliada por meio de 23 pacientes com MPS VII não tratados previamente. Depois de 24 semanas de tratamento com alfavestronidase foi obtida uma redução rápida e contínua da excreção de uGAG (DS) significativa, com uma alteração percentual de ( $\pm 2,468\%$ ) ( $p < 0,0001$ ) (6).

O objetivo deste documento é fornecer evidências necessárias que suportem a incorporação de alfavestronidase no Sistema de Saúde Público, possibilitando ser uma opção de tratamento para pacientes com MPS VII.

O Ministério da Saúde do Brasil, através da Portaria no. 199, de 30 de janeiro de 2014, instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde, que em seu Art. 4º determina (11):

- *A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras tem como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno redução de incapacidade e cuidados paliativos.*

No Brasil não há terapia específica ou um Protocolo Clínico e Diretriz de Tratamento do Ministério da Saúde para o tratamento da MPS VII e a disponibilidade atual se resume aos cuidados sintomáticos e terapia de suporte inespecíficos. O único tratamento específico disponível e já aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é a alfavestronidase (Mepsevii®).

O Sistema Único de Saúde já vem oferecendo os tratamentos de MPS I com laronidase (Portaria Conjunta MS nº 12/2018) (24) e da MPS II com idursulfase alfa (Portaria Conjunta MS nº 16/2018) (25). A CONITEC já se manifestou favoravelmente pela inclusão de alfaelosulfase e galsulfase, respectivamente usados para o tratamento de MPS IV e VI (26), inclusive com a recente publicação de Consultas Públicas dos seus respectivos PCDT – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

### 3. Descrição da Tecnologia Proposta: alfavestronidase

Alfavestronidase (Mepsevii®, Ultragenyx Pharmaceutical Inc.) é um novo medicamento utilizado na terapia enzimática substitutiva de pacientes portadores de mucopolissacaridose VII (Síndrome de Sly).

A alfavestronidase é uma forma recombinante de beta-glicuronidase humana (rhGUS) e é produzida em cultura celular de ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante (27). A Tabela 1 sumariza as características básicas deste produto farmacêutico.

*Tabela 1: Características de Mepsevii®*

Parâmetro	Característica
Nome do princípio ativo	Alfavestronidase
Nome comercial	Mepsevii®
Apresentação	Frasco-ampola de 5 ml, contendo 10 mg de alfavestronidase (2 mg/mL).
Forma de administração	Infusão intravenosa
População	Uso adulto e pediátrico
Composição	Cada ml de concentrado contém 2 mg de alfavestronidase.
Natureza	Biológico novo
Excipientes:	Di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado; cloreto de sódio; histidina; polissorbato 20; água para injetáveis.
Registro na ANVISA	192710001, válido até 31/10/2023
Titular do registro na ANVISA	UNO HEALTHCARE Comércio de Medicamentos LTDA. – CNPJ 13.109.151/0001-24

Fabricante	Ultragenyx Pharmaceutical Inc., USA
------------	-------------------------------------

Mepsevii® (alfavestronidase) é apresentado na forma de uma solução para injeção, incolor ou levemente amarelada. Deve ser armazenado sob refrigeração a 2°C - 8°C, mas não pode ser congelado. Deve ser protegido da luz e não pode ser agitado.

A Bula de Mepsevii® é incluída em anexo a este PTC.

Em novembro de 2017, a agência regulatória norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a alfavestronidase (Mepsevii®) como a primeira Terapia Enzimática Substitutiva para pacientes (crianças e adultos) portadores de mucopolissacaridose VII (28). Em agosto de 2018, Mepsevii® recebeu aprovação da *European Medicines Agency* (EMA) (29).

No Brasil, Mepsevii® foi aprovado pela ANVISA em 15 de dezembro de 2018, sob o registro de número 192710001, e com o princípio ativo descrito como alfavestronidase (30).

A alfavestronidase é considerada uma droga órfã, um produto que é assim caracterizado quando atende a quatro critérios distintos (31):

- Gravidade: medicamento destinado ao tratamento de uma doença crônica, que representa uma ameaça de morte ao paciente e exige que o mesmo se mantenha em tratamento por toda vida.
- Necessidade não atendida: não existem outros métodos satisfatórios de diagnósticos, prevenção ou tratamento.
- Prevalência: medicamento desenvolvido para o tratamento de doenças que atingem menos de 5 pessoas a cada 10.000 indivíduos.
- Retorno financeiro esperado: é um medicamento cujas vendas não apresentam expectativa de cobertura dos custos iniciais de pesquisa e desenvolvimento.

### 3.1. Indicação

Alfavestronidase (Mepsevii®) está aprovado em e adultos e crianças de todas as idades para o tratamento da mucopolissacaridose VII (também conhecida como Síndrome de Sly). Os efeitos da alfavestronidase em manifestações da MPS VII no sistema nervoso central ainda não foram estabelecidos.

### 3.2. Posologia

A dose recomendada de alfavestronidase no tratamento da MPS VII é de 4 mg/kg de peso corporal, administrada por infusão intravenosa a cada duas semanas.

### 3.3. Farmacologia

Alfavestronidase (Mepsevii®) é uma enzima exógena utilizada como tratamento de reposição em pacientes com MPS VII. A enzima se liga aos resíduos de manose-6-fosfato na superfície celular, permitindo sua entrada na célula, sendo então captada pelos lisossomos para participar no catabolismo dos GAGs acumulados nos tecidos afetados.

Tabela 2: Farmacocinética da alfavestronidase após aplicação única

Parâmetros	Média (± desvio padrão)
Concentração máxima (C <sub>max</sub> )	20,0 mcg/mL (± 8,1)
AUC <sub>0-t</sub>	3440 mcg*min/mL (± 1430)
Volume total de distribuição (V <sub>ss</sub> )	260 mL/kg (± 130)
Clearance total (CL)	1,3 mL/min/kg (± 0,7)
Meia vida (t <sub>½</sub> )	155 minutos (± 37)
<b>Legenda:</b> AUC: Área sob a curva	

Embora a alfavestronidase tenha uma meia-vida relativamente curta no plasma, a sua meia-vida intracelular é de aproximadamente 40 dias em fibroblastos portadores de MPS VII, o que suporta o regime de tratamento de uma dose a cada 15 dias (QOW).

O programa de pesquisas envolvendo a alfavestronidase até o momento é composto por seis estudos clínicos: dois estudos não intervencionistas e quatro intervencionistas, além de informações adicionais coletadas de pacientes tratados em programas de acesso precoce. Um total de 23 indivíduos foram incluídos nos quatro estudos de intervenção a partir da atualização de segurança de 120 dias, que incluem o estudo de determinação de dose da Fase 1/2 UX003-CL201 (n = 3), o estudo de fase 3 UX003-CL301 (n = 12), um estudo em indivíduos pediátricos <5 anos de idade (n = 8) e o estudo de extensão para indivíduos que concluíram a participação em qualquer estudo UX003 (n = 10, todos de UX003-CL301) (28). Tais dados serão apresentados posteriormente, neste documento.

### 3.4. Instruções para a utilização

A alfavestronidase deve ser administrada sob a supervisão de um profissional de saúde com a capacidade de gerenciar eventuais reações anafiláticas.

É aconselhável a administração de um anti-histamínico não sedativo, associado ou não a um antipirético, no prazo de 30 a 60 minutos antes de iniciar a infusão. Estas medicações visam o conforto do paciente.

A dose a ser administrada é de 4 mg/kg de peso corporal do paciente. A infusão deve ser realizada de forma lenta e o paciente deve ser cuidadosamente observado durante e após as aplicações, durante um tempo mínimo de 60 minutos, para prevenir a ocorrência de reações anafiláticas. A Tabela 3 apresenta as doses e taxas de infusão recomendadas, com base no peso corporal dos pacientes.

A infusão deve ser suspensa imediatamente se o paciente apresentar reação sistêmica importante.

*Tabela 3: Taxas recomendadas para a infusão por peso do paciente para administração de Mepsevii® na dose recomendada de 4 mg / kg*

Faixas de peso do paciente (kg)	Faixa de dose de alfavestronidase (mg)	Volume total de Mepsevii® (mL)	Volume total a infundir em 4 horas * (mL)	Taxa de infusão na 1ª hora (mL/h)	Taxa de infusão nas 3 h subsequentes (mL/h)
3,5-5,9	14-23,6	10	20	0,5	6,5
6-8,4	24-33,6	15	30	0,8	9,8
8,5-10,9	34-43,6	20	40	1	13
11-13,4	44-53,6	25	50	1,3	16,3
13,5-15,9	54-63,6	30	60	1,5	19,5
16-18,4	64-73,6	35	70	1,8	22,8
18,5-20,9	74-83,6	40	80	2	26
21-23,4	84-93,6	45	90	2,3	29,3
23,5-25,9	94-103,6	50	100	2,5	32,5
26-28,4	104-113,6	55	110	2,8	35,8
28,5-30,9	114-123,6	60	120	3	39
31-33,4	124-133,6	65	130	3,3	42,3
33,5-35,9	134-143,6	70	140	3,5	45,5
36-38,4	144-153,6	75	150	3,8	48,8
38,5-40,9	154-163,6	80	160	4	52

41-43,4	164-173,6	85	170	4,3	55,3
43,5-45,9	174-183,6	90	180	4,5	58,5
46-48,4	184-193,6	95	190	4,8	61,8
48,5-50,9	194-203,6	100	200	5	65
51-53,4	204-213,6	105	210	5,3	68,3
53,5-55,9	214-223,6	110	220	5,5	71,5
56-58,4	224-233,6	115	230	5,8	74,8
58,5-60,9	234-243,6	120	240	6	78
61-63,4	244-253,6	125	250	6,3	81,3
63,5-65,9	254-263,6	130	260	6,5	84,5
66-68,4	264-273,6	135	270	6,8	87,8
68,5-70,9	274-283,6	140	280	7	91

Obs.: \* = fármaco e diluente

Fonte: (27)

A solução para infusão da alfavestronidase deve ser preparada à temperatura ambiente, em condições assépticas, utilizando solução de cloreto de sódio 0,9% como diluente em proporção 1:1 (volumes maiores poderão ser usados, à critério médico e se o paciente tolerar o volume final aplicado).

Antes de retirar a alfavestronidase do frasco-ampola, inspecione visualmente a solução; o líquido deve ser incolor a levemente amarelado. Por se tratar de uma solução proteica, é possível que seja observada uma leve floculação (fibras translúcidas finas), mas o produto deve ser descartado se houver mudança de cor ou presença de partículas grosseiras.

Os frascos de alfavestronidase devem ser manipulados com cuidado, evitando agitação excessiva ou formação e espuma. A adição à bolsa com a solução de cloreto de sódio 0,9% deve ser feita com agulha grossa, para minimizar a ocorrência de bolhas ou turbulência, e o produto misturado suavemente.

É recomendável que se use um conjunto de infusão equipado com um filtro de 0,2 micron e de baixa ligação às proteínas para administrar a solução de alfavestronidase.

Não se deve associar outros fármacos na mesma linha de infusão, já que não há informações sobre interações químicas entre a alfavestronidase e outros medicamentos.

A solução final pode ser armazenada por até 36 horas em refrigeração (2° a 8° C), seguida por até 6 horas em temperatura ambiente (máximo de 25° C).

#### 4. Base de Dados e Estratégia de Busca

O objetivo e pergunta concernentes a este parecer técnico-científico envolvem conhecer se a alfavestronidase apresenta eficácia e segurança na Terapia Enzimática Substitutiva (TES) para o tratamento da mucopolissacaridose VII (Síndrome de Sly).

Para a definição dos objetivos deste estudo, foi empreendida a avaliação PICO, conforme segue:

Tabela 4: Método PICO de definição de objetivos

Paciente	Indivíduos com diagnóstico confirmado de mucopolissacaridose VII
Intervenção	Alfavestronidase
Comparador	Placebo
Desfecho	Excreção urinária de glicosaminoglicanos; desfechos; índice de desfechos multi-domínio com diferença minimamente significativa

Os desfechos selecionados para esta análise estão alinhados com aqueles que foram utilizados nas avaliações realizadas pela CONITEC para os fármacos laronidase (MPS I), idursulfase alfa (MPS II), alfaelosulfase (MPS IV) e galsulfase (MPS VI). Entre as terapias de reposição enzimática para as várias formas de mucopolissacaridose, apenas a alfavestronidase ainda não foi apreciada para o fornecimento aos pacientes do sistema público de saúde brasileiro.

#### 4.1. Métodos

A busca e avaliação da literatura científica disponível para atender aos objetivos deste estudo compreendeu a metodologia a seguir:

##### a) Tipos de estudos

Estudos randomizados e controlados com desenho paralelo avaliando a TES (Terapia Enzimática Substitutiva) com alfavestronidase em comparação com placebo.

##### b) Tipos de participantes

Pacientes com MPS VII.

##### c) Estratégia de busca para identificação de estudos

Para a realização desse estudo foi realizada uma busca nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (via PubMed), BIREME e Elsevier/Clinical Key, utilizando os termos (("vestronidase"[All Fields] OR "vestronidase vjvk"[All Fields]) OR "vestronidase"[All Fields]) OR "vestronidase usan"[All Fields].

##### d) Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos clínicos randomizados de pacientes com MPS VII em tratamento com o uso de alfavestronidase.

Quando foi experimentado empregar combinar o termo “*vestronidase*” com as palavras-chave “*MPS VII*”, “*Síndrome de Sly*” e “*mucopolissacaridoses*”, o número de citações foi muito maior em função do número de publicações relativas à doença ou às mucopolissacaridoses em geral, sendo que naqueles em que havia menção à alfavestronidase, as referências eram as mesmas que foram identificados na busca específica feita neste estudo.

Certamente as causas para tal escassez de publicações são o pouco tempo de lançamento da alfavestronidase na terapêutica e, principalmente, o fato de tratar-se de uma doença ultrarrara.

Há um único estudo clínico randomizado e controlado avaliando alfavestronidase no tratamento da MPS VII. Outras publicações que foram localizadas eram estudos de Fases I e/ou II (que foram comentadas à parte) e um artigo de revisão sobre a alfavestronidase. Não foram incluídas publicações relativas à doença isolada ou em combinações com outras mucopolissacaridoses, já que não atendiam ao objetivo deste documento.

##### e) Análise das referências obtidas na busca de estudos

Mesmo obtendo-se uma pequena recuperação de citações, as referências recuperadas pelas estratégias de busca foram lidas pelo pesquisador. Também foram observadas as referências bibliográficas citadas nos artigos selecionados, em busca de publicações adicionais. Cada um desses artigos foi lido pelo pesquisador, para observar se atendia ou não os critérios de inclusão.

##### f) Desfechos clínicos avaliados

Os principais desfechos clínicos avaliados no programa de avaliação clínica desenvolvido pela Ultragenyx foram:

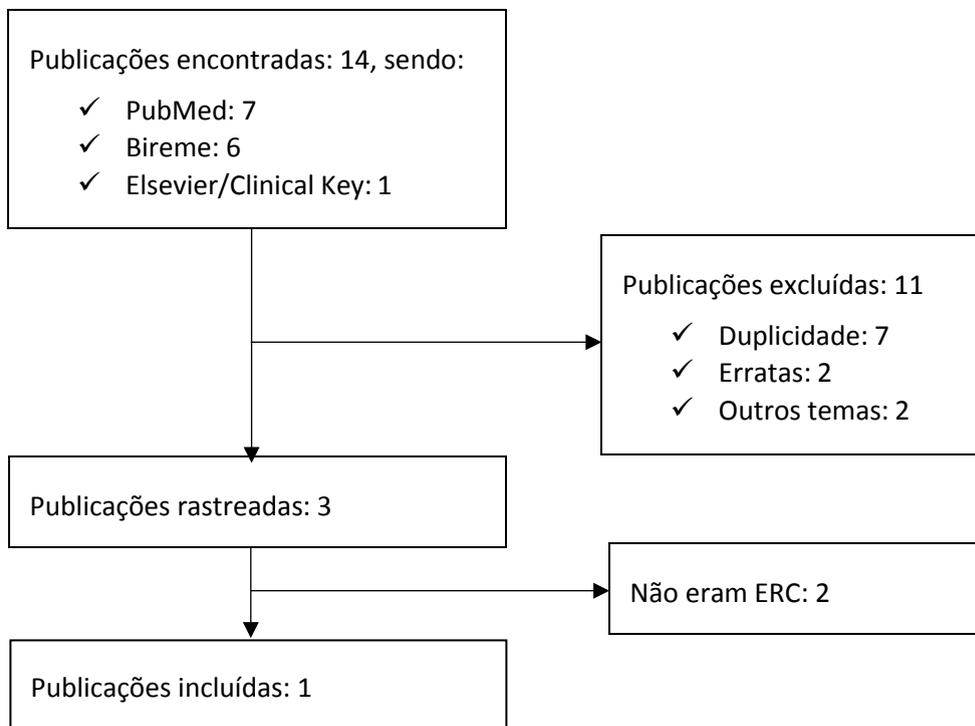
- Porcentagem de mudança na excreção de glicosaminoglicano urinário (uGAG) da linha de base inicial (dermatanosulfato) após 24 semanas de tratamento;

- Índice de resposta multi-domínio (escore MDRI- *Multi-Domain Responder Index*);
- Outros sinais de melhora clínica como: melhora na acuidade visual, na função pulmonar, na caminhada, na flexão do ombro, na função motora fina e grossa;
- Proporção de eventos adversos.

## 4.2. Resultados da pesquisa bibliográfica

A Figura 2 representa o fluxo para identificação dos estudos que foram incluídos nesta revisão, seguindo as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) (32). Foram encontrados apenas 14 estudos na primeira busca e desses três foram selecionados para a leitura na íntegra, sendo que apenas um foi incluído nesta revisão.

Figura 2: Diagrama de seleção dos estudos



**Legenda:** ERC = Ensaio Randomizado Controlado

O único estudo que atendeu aos critérios definidos previamente é o apresentado na Tabela 5.

Tabela 5: Sumário das características do estudo comparando alfavestronidase (rh-beta-glicuronidase) na MPS VII (6)

Autor / ano	n	Métodos	Comparação	Idade	Desfecho primário
Harmatz 2018	12	RCT, duplo-cego, placebo-controlado e crossover	Grupo A: alfavestronidase por 48 semanas vs. Grupo B: placebo 8 semanas seguido de alfavestronidase por 40 semanas vs. Grupo C: placebo 16 semanas seguido de alfavestronidase por 32 semanas vs. Grupo D: placebo 24 semanas seguido de alfavestronidase por 24 semanas	5-35 anos	% de redução do GAG urinário*

GAG: glicosaminoglicanos

\* Redução de sulfato de dermatano após 24 semanas de tratamento

Obs.: em todos os grupos, a dose de alfavestronidase foi de 4 mg/kg IV por cada aplicação

#### 4.2.1. Estudo clínico de Harmatz et al (2018)

##### a) Apresentação do estudo

Este estudo, publicado em 2018 sob o título “A novel Blind Start study design to investigate vestronidase alfa for mucopolysaccharidosis VII, an ultra-rare genetic disease” (Um novo desenho de estudo de início cego para investigar a vestronidase alfa em mucopolissacaridose VII, uma doença genética ultrarrara), trata-se de estudo randomizado, aberto e de Fase III, que avaliou o uso de da beta-glicuronidase humana recombinante (alfavestronidase) em 12 pacientes com MPS VII em comparação com placebo. (6)

##### b) Critérios de inclusão

Pacientes com idade de 5 a 35 anos, os quais apresentavam elevada excreção de uGAG e sinais clínicos de doença de depósito lisossômico.

##### c) Desenho do estudo

Conforme a Figura 3, os pacientes foram randomizados para quatro grupos (1:1:1:1), com cegamento do paciente e doses de alfavestronidase de 4 mg/Kg a cada 15 dias:

- ✓ Três pacientes receberam alfavestronidase desde o início do estudo por 48 semanas;
- ✓ Três pacientes receberam placebo por 8 semanas seguido de alfavestronidase por 40 semanas;
- ✓ Três pacientes receberam placebo por 16 semanas seguido de alfavestronidase por 32 semanas;
- ✓ Três pacientes receberam placebo por 24 semanas seguido de alfavestronidase por 24 semanas.

Figura 3: Esquemas de tratamento dos 4 grupos do estudo



O esquema de inclusão dos pacientes em tempos diferentes e sob início de tratamento cego para iniciar o uso da alfavestronidase fez com que todos os indivíduos avaliados contribuíssem para a avaliação do efeito do tratamento em uma comparação intra-paciente, que pode ser mais poderosa em doenças heterogêneas. A avaliação das alterações observadas durante a fase de tratamento com placebo, bem como a comparação após a passagem para o tratamento ativo, forneceu suporte adicional para a validação dos resultados. (6)

A administração de alfavestronidase seguiu os princípios de segurança para a administração mencionados no item 3.4 deste documento.

Os autores deste estudo não deixaram claro qual foi o método usado para a randomização ou para o cegamento dos pacientes.

#### d) Desfechos

O desfecho primário do estudo foi a porcentagem de mudança na excreção de sulfato de dermatano desde a linha de base inicial até 24 semanas de tratamento.

Os desfechos secundários incluíram:

- Avaliação da fadiga, através do questionário *Fatigue Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL) multidimensional fatigue scale*, uma avaliação de qualidade de vida que compreende três dimensões: fadiga em geral, fadiga cognitiva e padrão de sono/descanso, com escores variando entre 0 e 100, com maior escore indicando menor grau de fadiga;
- *The Multi-Domain Responder Index (MDRI)*, ou Índice de Resposta Multi-domínio, descrito pelos autores como uma nova abordagem para combinar indicadores clinicamente relevantes em um sistema usando escores de diferença minimamente significativa (MID – *Minimally Important Difference*) para cada *endpoint*.

O indicador MDRI foi criado para que a combinação de respostas em diferentes domínios permitisse avaliar a eficácia da alfavestronidase de maneira mais ampla, pois nem todos os indivíduos precisavam concluir todos os testes, o que poderia prejudicar os resultados finais do estudo. O MDRI consistiu em 6 domínios clínicos (Tabela 6): 6MWT (teste de caminhada em 6 minutos), FVC (capacidade vital forçada), flexão do ombro, acuidade visual e BOT – *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency* (BOT fino e BOT grosseiro), e forneceram avaliações da eficácia da alfavestronidase em um espectro de morbidades clínicas comumente observadas em doenças por MPS (6).

Tabela 6: Domínios clínicos do MDRI com as definições de Diferença Minimamente Significativa

Domínio	Diferença Minimamente Significativa	Referências
6MWT	23m, E 10% de mudança em relação à linha de base	Redelmeier et al. (1997), Puhan et al. (2008), du Bois et al. (2011), Mathai et al. (2012), Wraith et al. (2004), Clarke et al. (2009), Muenzer et al. (2006), Harmatz et al. (2006), BioMarin (2013)
FVC <sub>%pred</sub>	5% de variação absoluta ou 10% de variação relativa em relação à linha de base	Wraith et al. (2004), Muenzer et al. (2006), BioMarin (2013)
Flexão do ombro	20° de angulação passiva do movimento do ombro	Wraith et al. (2004), Harmatz et al. (2006), Clarke et al. (2009), Okuyama et al. (2010)
Acuidade visual	3 linhas (ambos os olhos)	Arch-Ophthalmol (1999), Ferris et al. (1982), Reeves et al. (1993)
BOT-2 fino	Precisão motora fina: alteração de 0,72 Destreza manual: alteração de 1,47	Wuang et al. (2009)
BOT-2 grosseiro	Balanço: 0,57 Velocidade e agilidade de corrida: 0,59	Wuang et al. (2009)
Fadiga (Escores de Fadiga Total)	+1 era registrado se houvesse um aumento $\geq 10$ pontos - 1 era registrado se houvesse redução $\leq 10$ pontos Em outras condições, o resultado era considerado zero	Keats et al. (2008)
<b>Fonte:</b> (6) As referências mencionadas na tabela correspondem àquelas contidas na publicação-Fonte, não tendo sido incluídas nas referências bibliográficas deste documento <b>Legenda:</b> 6MWT = <i>Six Minute Walk Test</i> ; FVC = <i>Forced Vital Capacity predicted</i> ; BOT = <i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency</i>		

A MID para cada variável foi pré-definida com base em publicações e resultados de estudos anteriores sobre MPS (Tabela 6). Cada pontuação do domínio (-1 para declínio, 0 para nenhuma alteração, +1 para melhoria) foi calculada com base no MID e somada a cada consulta para obter a pontuação MDRI. Os domínios não avaliáveis (p.ex., 6MWT em pacientes incapazes de andar) foram classificados como 0, sem impacto na análise. Essa análise permitiu a tradução de resultados clínicos significativos em um desfecho mensurável, que poderia ser avaliado em uma amostra variável de paciente, sem penalidade por avaliações que não puderam ser concluídas devido a complicações de idade ou doença (6).

Também foram avaliados dados de segurança, perfil de toxicidade e a imunogenicidade da alfavestronidase. Essa última foi realizada ao quantificar a presença de anticorpos antidroga no plasma humano através de ensaio por eletroquimioluminescência.

#### e) Registro do Estudo

Este ensaio clínico está registrado no site [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) sob o número NCT02230566.

#### f) Resultados

##### • População avaliada

Doze pacientes com idades entre 8 e 25 anos foram incluídos e todos concluíram o estudo. A maior parte era da etnia branca (75%) e oito eram do sexo feminino. Os valores dos principais parâmetros na linha de base são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Valores na linha de base

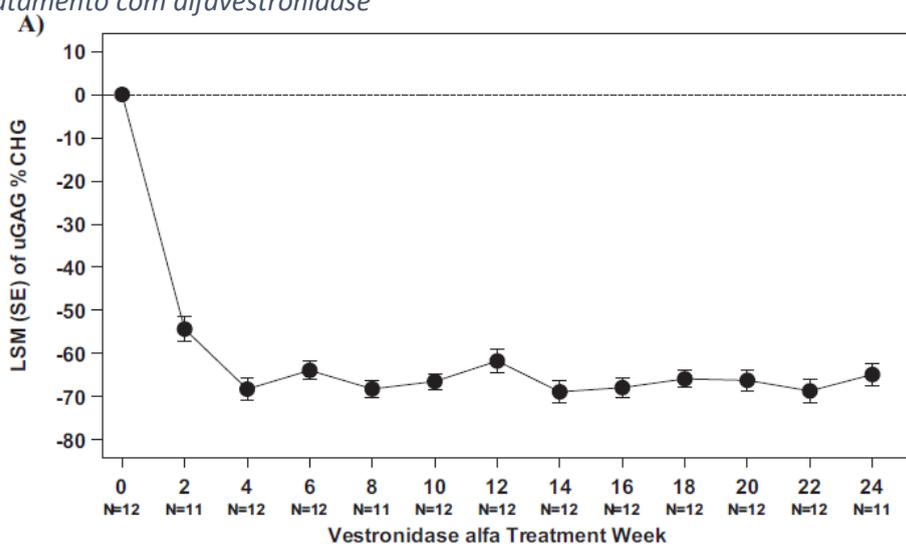
Parâmetro	n	Média (±DP)	Mínimo	Mediana	Máximo
Idade inicial (anos)	12	15,4 (5,5)	8,4	14,0	25,2
uGAG (SD; mg/mmol)	12	175,2 (46,7)	116,4	169,5	271,7
6MXT (m)	9	259,3 (186,5)	19	225,0	569
FVC (%preditiva)	3	75,7 (15,7)	58	81	88
Flexão do ombro direito (grau)	12	138,8 (14,3)	110	143	159
BOT-2 precisão fina	11	4,1 (2,55)	1	4	8
BOT-2 escala de destreza manual	11	3,6 (3,35)	1	3	13
BOT-2 escala de balanço	7	3 (2,83)	1	1	7
BOT-2 escala de velocidade de corrida / agilidade	7	2,0 (2,48)	1	1	7
Acuidade visual olho esquerdo (linhas)	7	-3,9 (1,95)	-7	-4	-1
Acuidade visual olho direito (linhas)	7	-3,6 (1,13)	-5	-4	-1
Escore de fadiga	12	64,5 (15,9)	43	67	89

**Legenda:** DP = Desvio-Padrão; uGAG = excreção urinária de glicosaminoglicanos; SD = sulfato de dermatano; 6MXT = Six Minute Walk Test; FVC = Forced Vital Capacity; BOT = Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency  
**Fonte:** (6)

• **Eficácia**

Foi observada significativa e persistente redução na excreção de sulfato de dermatano após 24 semanas de tratamento (Figura 4) em todos os pacientes (média de 64,8%,  $p < 0,0001$ ). Tal redução foi precoce, tendo ocorrido nas duas primeiras semanas de terapia.

Figura 4: Porcentagem de variação na excreção de sulfato de dermatano a partir da linha de base, após início de tratamento com alfavestronidase

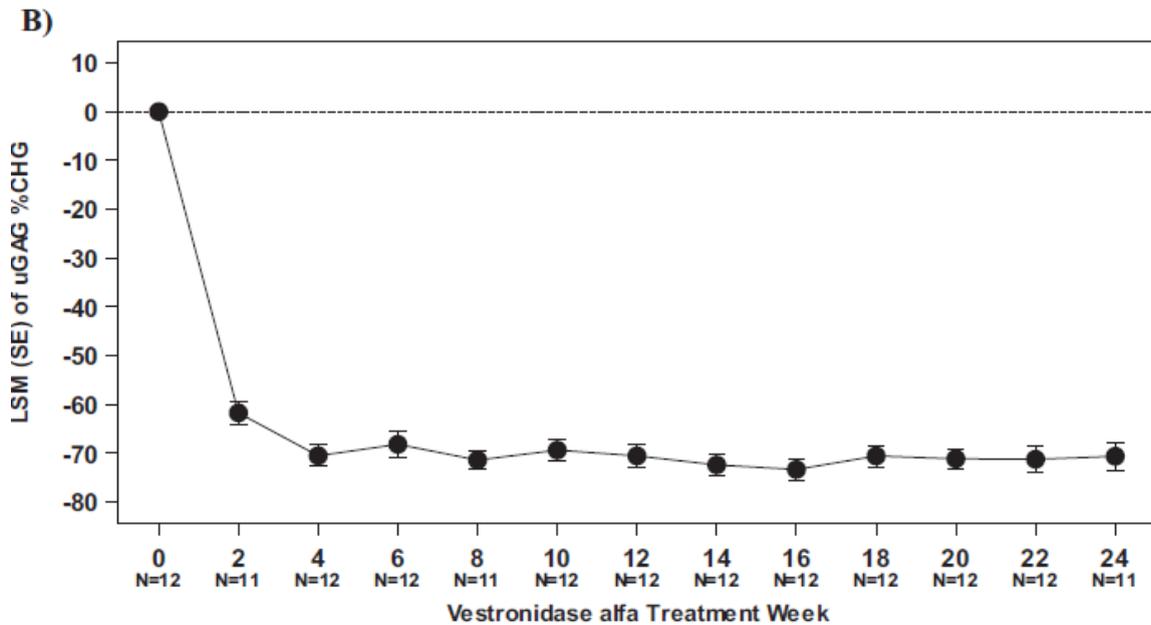


**Fonte:** (6)

**Legenda:** LSM = média dos mínimos quadrados; SE = erro padrão; uGAG = excreção urinária de glicosaminoglicanos

Também foi observada uma significativa e persistente redução na excreção urinária de sulfato de condroitina após 24 semanas de tratamento com a alfavestronidase (Figura 5) em todos os pacientes, com uma média de 70,6% ( $p < 0,0001$ ).

Figura 5: Porcentagem de variação na excreção de sulfato de condroitina a partir da linha de base, após início de tratamento com alfavestronidase

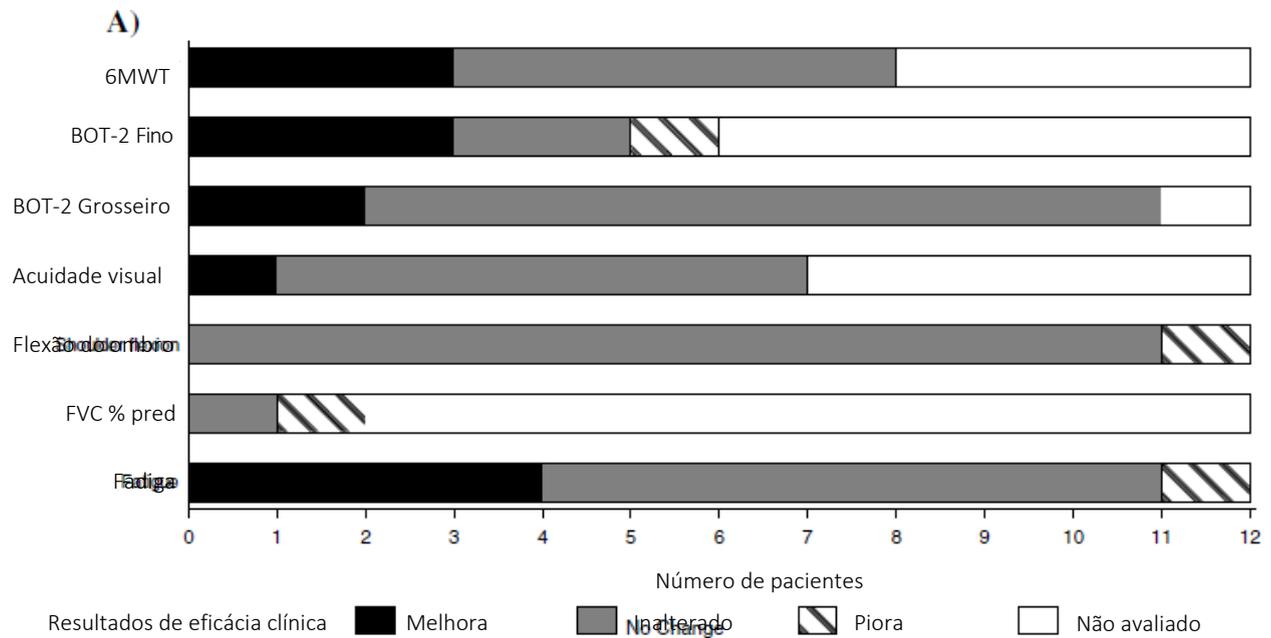


Fonte: (6)

**Legenda:** LSM = média dos mínimos quadrados; SE = erro padrão; uGAG = excreção urinária de glicosaminoglicanos

Dez pacientes apresentaram melhora clinicamente significativa em ao menos um domínio avaliado pelo MDRI, o qual demonstrou de forma geral uma média de ganho de +0,5 ( $\pm 0,8$ ) na semana 24 de tratamento (teste t com input de dados faltantes;  $p = 0,0527$ ). A análise adicional do MDRI modificado, acrescido dos dados de fadiga, demonstrou ganho de +0,8 domínios (1,14; teste t  $p = 0,0433$ ) com input de dados faltantes na semana 24 (Figura 6). Quando essa análise foi realizada sem o input de dados faltantes, a média obtida foi de +0,8 domínios (DP 0,94, teste t  $p = 0,0105$ ). A inclusão de fadiga nessa análise do MDRI modificado corrobora com a significância clínica do tratamento.

Figura 6: Resultados da análise MDRI



Fonte: (6)

Legenda: 6MWT = Six Minute Walk Test; FVC = Forced Vital Capacity predicted; BOT = Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency

Como esperado em estudo envolvendo as mucopolissacaridoses, alguns pacientes não conseguiram realizar todos os testes do escore MDRI. Entretanto, a maioria dos pacientes incluídos mostraram ter obtido benefícios clínicos em um ou mais dos domínios avaliados.

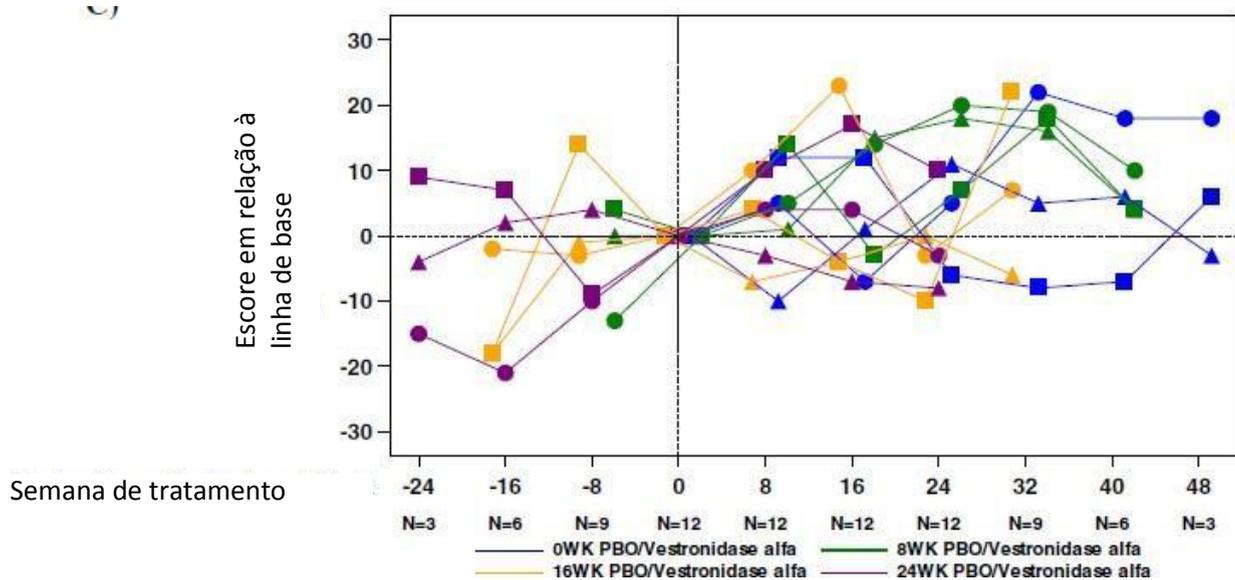
Após 24 semanas de tratamento, no teste 6MWT, foi observado ganho médio de 20,8 metros (EP 16,75 m;  $p=0,2137$ ; análise GEE) entre os pacientes que apresentavam capacidade física e cognitiva pra realizá-lo. Três desses pacientes obtiveram marcos superiores ao valor mínimo de significância pré-estipulado, com 65, 80 e 83 metros.

Também após 24 semanas de tratamento sete pacientes foram capazes de realizar a avaliação de acuidade visual pelo teste de Snellen, obtendo ganho médio de 1 linha para o olho esquerdo ( $p=0,1140$ ) e de 0,9 linha para o olho direito ( $p=0,0906$ ); quatro pacientes demonstraram ganho de ao menos duas linhas no teste de Snellen em um ou ambos os olhos.

A maior parte dos pacientes ( $n=9$ ) não conseguiu obter os dados de função pulmonar por não compreender e, assim, não realizar a espirometria. Dessa forma, nenhuma análise estatística foi aplicada quanto à função pulmonar.

Em nove pacientes foi observada melhora nos escores de fadiga durante o tratamento. Na semana 24, a média de alteração do escore foi de 3,4 em relação ao basal ( $\pm 2,64$ ;  $p=0,1953$ ).

Figura 7: Variações individuais do escore de Fadiga Total (PedsQL) em função do tempo de tratamento



Fonte: (6)

Em relação ao indicador BOT, entre os indivíduos que conseguiram completar o teste, a mudança dos escores a partir da linha de base foi mínima e não estatisticamente significativa.

Em relação à flexão do ombro, os pacientes deste estudo tinham pouca restrição para a flexão do ombro no início do estudo (média para ombro mais afetado = 139°; próximo da faixa normal = 160°) e, portanto, nenhuma alteração significativa nas médias de amplitude de movimento do ombro foi observada.

- **Segurança**

As aplicações de alfavestronidase não foram associadas a riscos inesperados. Não houve mortes relatadas durante o estudo e nenhum indivíduo descontinuou o medicamento do estudo devido a um evento adverso (EA).

Os EAs mais comuns nas fases de tratamento com placebo e alfavestronidase são mostrados na Tabela 8. Quando as frequências são ajustadas em função da exposição ao medicamento ou ao placebo, não são observadas diferenças significativas nos percentuais de incidência de EAs entre os grupos.

Todos os pacientes experimentaram EAs relacionados ao tratamento, que geralmente foram de intensidade leve à moderada. O EA mais comum foi o extravasamento no sítio de infusão, seguido por diarreia e erupção cutânea (Tabela 5). Reação anafilática ocorreu em dois indivíduos e inflamação no sítio de infusão, edema periférico e prurido em um paciente cada.

Em 215 infusões de alfavestronidase realizadas durante o ensaio, apenas 2 (0,9%) infusões foram associadas com reações de hipersensibilidade. Uma reação anafilactóide grave ocorreu após a infusão de uma quantidade mais elevada de vestronidase durante a primeira hora de infusão. Não houve eventos de hipersensibilidade recorrentes e nenhuma interrupção ou perda de infusões devido a EAs.

Tabela 8: Sumário de segurança

<b>Tipo de EA</b>	<b>Grupo Placebo (n=9) – n (%)</b>	<b>Grupo Vestronidase (n = 12) – n (%)</b>
<b>Incidência de EAs (números absolutos)</b>		
Infecção do trato respiratório superior	3 (33,3%)	5 (41,7%)
Dor nas extremidades	3 (33,3%)	4 (33,3%)
Extravasamento no sítio da infusão	1 (11,1%)	4 (33,3%)
Tosse	2 (22,2%)	3 (25,0%)
Vômitos	2 (22,2%)	3 (25,0%)
Rash	1 (11,1%)	3 (25,0%)
Diarreia	0	3 (25,0%)
Reação anafilática	0	2 (16,7%)
<b>Incidência de EAs em taxas ajustadas pelo grau de exposição ao tratamento</b>		
Infecção do trato respiratório superior	3 (1,1%)	6 (0,7%)
Dor nas extremidades	3 (1,1%)	5 (0,5%)
Extravasamento no sítio da infusão	1 (0,4%)	4 (0,5%)
Tosse	2 (0,7%)	3 (0,4%)
Vômitos	3 (1,1%)	3 (0,4%)
Rash	2 (0,7%)	3 (0,4%)
Diarreia	0	3 (0,4%)
Reação anafilática	0	2 (0,2%)

- **Imunogenicidade**

Sete dos doze indivíduos desenvolveram anticorpos contra a alfavestronidase. No entanto, não houve associação entre a formação de anticorpos e os EAs mediados pelo sistema imunológico.

Os pacientes apresentaram anticorpos anti-vestronidase após 8 a 16 semanas de tratamento e seus títulos atingiram o pico entre 8 e 40 semanas de tratamento, apresentando redução a partir de 24 a 46 semanas de tratamento, nos indivíduos que foram positivos. Parece não ter havido nenhum impacto desses anticorpos na redução da excreção urinária de glicosaminoglicanos.

- **Discussão e conclusão dos autores**

De acordo com Harmatz et al (2018), o desenvolvimento da Terapia Enzimática Substitutiva para a MPS VII padeceu por quase 20 anos porque a extrema raridade da doença e a apresentação clínica heterogênea da doença impediram o desenvolvimento de medicamentos usando abordagens tradicionais de design de estudo. O desenvolvimento bem-sucedido da alfavestronidase para MPS VII exigiu um novo delineamento de estudo para avaliar a eficácia em populações pequenas de pacientes altamente variáveis (6).

Este estudo de Fase 3 incorporou vários elementos inovadores para o uso eficiente e seguro de um pequeno número de pacientes e aproveitou os dados existentes de TES previamente aprovados. Primeiro, o desenho de Início Cego permitiu uma estimativa de efeito de tratamento equivalente a um ECR de grupos paralelos, com todos os pacientes contribuindo para a estimativa do efeito do tratamento. A utilização da última avaliação antes do cruzamento como linha de base assegurou que qualquer efeito placebo fosse subtraído do efeito do tratamento, melhorando a validade da estimativa desse efeito. Em segundo lugar, o poder do estudo foi aumentado pela adição de um grupo paralelo do mesmo tamanho. Todos os pacientes foram tratados, dobrando a população para avaliar a magnitude do efeito do tratamento e cada paciente foi seu próprio controle; isso limitou a variabilidade entre pacientes e o impacto de vieses da randomização. Portanto, o desenho do estudo abordou os desafios de desenvolvimento observados com doenças extremamente raras e heterogêneas, permitindo que a

eficácia fosse avaliada em todos os indivíduos, mantendo a objetividade e eliminando possíveis vieses com um período variável de injeção de placebo (6).

Após 24 semanas de tratamento, foi alcançada uma redução altamente significativa na excreção de uGAG em todos os 12 pacientes tratados (redução de  $\geq 50\%$  no uGAG em pelo menos uma visita pós-tratamento). A MDRI teve uma alteração média global positiva e a maioria dos indivíduos teve uma melhoria significativa em pelo menos um domínio clínico em algum momento do tratamento com alfavestronidase. A magnitude da alteração no 6MWT observada em 3 dos 6 indivíduos que puderam ser avaliados é considerada clinicamente significativa em outras doenças e comparável a outros tratamentos de reposição usados em MPS. Com base nas conclusões do estudo em outras populações de pacientes, as melhorias observadas por indivíduos individuais neste estudo são clinicamente importantes (6).

No que se refere à segurança, os resultados obtidos com a alfavestronidase foram consistentes com outras terapias de reposição enzimática para tratamento de MPS, sem óbitos ou abandonos de tratamento. Não foi observada recorrência de eventos de hipersensibilidade. Sete indivíduos desenvolveram anticorpos anti-vestronidase, mas não houve associação entre imunogenicidade e EAs (6).

A principal limitação do desenho deste estudo foi que, após a semana 24, todos os participantes eram conhecidos por estarem utilizando droga ativa. Embora o desenho de “Início Cego” não possa ser considerado como tendo o mesmo rigor de um ECR, esse design é superior em objetividade a um design de rótulo aberto. Qualquer efeito do tratamento com placebo é subtraído do efeito do tratamento medido com o desenho cruzado cego, permitindo uma estimativa mais precisa do tamanho do efeito do tratamento. Os níveis de GAG na urina diminuem com a idade, mas esta observação não teria impacto substancial durante a curta duração de um ensaio clínico. Os pacientes deste estudo apresentavam manifestações da doença altamente variáveis e havia uma série de medidas clínicas não passíveis de avaliação no início do estudo, devido a deficiências físicas e cognitivas, como era esperado para uma estratégia de inclusão essencialmente abrangente. O desempenho dos pacientes em alguns testes pode ter sido afetado por múltiplos fatores, tais como deformidades no tronco e nas pernas, dor nos ossos e articulações e falta de condicionamento físico, os quais podem ter afetado os escores de equilíbrio e velocidade de corrida e escala de agilidade; as deformidades musculoesqueléticas de dedos e punhos (mão em garra) podem ter afetado a precisão motora fina e os escores da escala de destreza manual. O comprometimento cognitivo também pode ter afetado a compreensão. Os testes também foram limitados no tempo, portanto, os resultados podem não refletir a capacidade real de executar a tarefa. No entanto, o desenho “Início Cego” e o uso do indicador MDRI foram especificamente utilizados para abordar essa variabilidade, uma vez que incluíam apenas avaliações individuais com resultados definidos por limites predefinidos (6)

### 4.3. Publicações adicionais

#### 4.3.1. Estudo de extensão UX003-CL202 – Wang et al (2018)

Wang et al. (2018) apresentaram uma análise interina do estudo de extensão (UX003-CL202; NCT02432144) de nove pacientes que receberam  $\geq 48$  semanas de tratamento após completar o estudo de Fase III descrito nessa revisão (UX003-CL301). Foi observada uma redução contínua do uGAG e uma resposta clínica nos pacientes que receberam o tratamento contínuo. Do mesmo modo, também foram observadas melhorias adicionais no teste de caminhada de seis minutos (6MWT), na acuidade visual e na fadiga. Novas respostas foram observadas em um paciente que não havia apresentado uma melhora clara no estudo CL301, incluindo uma melhora da fadiga na semana 32 a 80 de tratamento. Esse paciente também mostrou um aumento de 73 metros na caminhada de seis minutos nas semanas 8 a 80 de tratamento. Alguns indivíduos apresentaram diminuição em destreza e equilíbrio manual, enquanto outros demonstraram melhorias contínuas na função motora fina e bruta. Um paciente teve urticária (grau 2) e broncoespasmo relacionados ao tratamento, e foi manejado com pré-medicação (difenidramina

e corticosteroide) nas infusões subsequentes. Nenhum paciente morreu ou descontinuou o tratamento devido a um EA (33).

#### 4.3.2. Estudo de Revisão – McCafferty & Scott (2019)

Em março de 2019, McCafferty & Scott publicaram uma revisão a respeito do uso da alfavestronidase no tratamento da mucopolissacaridose VII (7). Este capítulo irá sumarizar esta publicação, pois a mesma reúne informações de diversas fontes e complementa dados que poderão ser considerados relevantes para a avaliação da alfavestronidase.

De acordo com os autores, a eficácia da administração intravenosa de alfavestronidase foi investigada em 23 doentes pediátricos e/ou adultos sem tratamento prévio (com idades variando entre 5 meses a 25 anos na admissão, sendo 19 com idade <18 anos) com diagnóstico confirmado de MPS VII, em um ensaio aberto de Fase I/II para exploração da dose e sua extensão contínua a longo prazo; um ensaio clínico aberto de Fase II; e um estudo pivotal, randomizado, controlado por placebo, início cego, multicêntrico, Fase III e sua extensão ainda em andamento. A dosagem de alfavestronidase no ensaio de Fase III baseou-se no regime ideal no ensaio de Fase I/II de exploração da dose.

Neste estudo, os pacientes elegíveis tinham níveis de excreção de uGAG que eram um mínimo de duas a 3 vezes acima da média normal para a idade. No ensaio de Fase III, outros critérios-chave de inclusão foram o não tratamento prévio com alfavestronidase e a presença de sinais clínicos de doença de depósito lisossômico (isto é,  $\geq 1$  dos seguintes sinais: limitações articulares, obstrução das vias aéreas/problemas pulmonares, fígado e baço aumentados e/ou limitação de mobilidade). Dois pacientes em cada estudo tinham hidropsia fetal não imune. Os principais critérios de exclusão incluíram um transplante de medula óssea (TMO) com sucesso anterior ou qualquer grau de quimerismo detectável em células do doador e/ou uma doença ou condição concomitante que pudesse interferir na participação do estudo ou afetar a segurança do paciente.

##### **a) Estudo pivotal de Fase III**

McCafferty & Scott (2019) complementaram a análise apresentada na publicação de Harmatz et al (2018) com a Tabela 9, que será apresentada a seguir:

Tabela 9: McCafferty &amp; Scott - Resumo dos resultados de eficácia do estudo de Harmatz et al (7)

Desfecho	Nº	Limite de MID predefinido para o domínio do MRDI	Resultados ao final do período de 24 semanas {média LB}
$\Delta$ médio de LSM na excreção de SD <sup>c</sup>	12		- 64,8%** (175 mg/mmol)
$\Delta$ médio de LSM na excreção de SC	12		-70,6% ** (NR)
<b>Domínio de MDRI <sup>d</sup></b>			
6MWT	9	23 m e 10% de aumento a partir da LB	LSM + 20,8 m (259,3 m); melhora de 3 pac; 5 pac sem mudança; 4 pac NA
FVC <sub>%pred</sub>	3	$\Delta$ = 5% absoluto e 10% em relação à LB	1 pac teve melhora da respiração e menor necessidade de oxigênio noturno; 1 pac piorou; 10 pac NA (75,7%)
Flexão de ombro (º de rotação)	12	$\Delta$ = 20º em rotação passiva	11 pac sem mudança; 1 pac piorou (~138,7º)
Acuidade visual (linhas)	7	3 linhas (corrigido, ambos os olhos)	LSM não corrigido OE +1; OD +0,9 (OD -3,9; OE -3,6); 1 pac melhorou; 6 pac sem mudança; 5 pac NA
BOT-2 motora fina (escore)	11	$\Delta$ precisão motora fina = 0,72; $\Delta$ destreza manual = 1,47	$\Delta$ LSM global mínima LSM (4,1 precisão motora fina; 3,6 destreza manual); 2 pac com melhora; 9 pac sem mudança; 1 pac NA
BOT-2 motora grossa (escore)	7	$\Delta$ balanço = 0,57; $\Delta$ velocidade de corrida/agilidade = 0,59	$\Delta$ LSM global mínima (3,0 balanço; 2,0 velocidade de corrida/agilidade); 3 pac com melhora; 2 pac sem mudança; 1 pac com piora; 6 pac NA
Resposta global de MRDI	12		+ 0,5 <sup>e</sup>
Resposta global de MRDI + escore de fadiga	12	MID + 1 se escore de fadiga $\geq$ 10 pontos; MID -1 se escore de fadiga $\leq$ 10 pontos; MID = 0 se nenhuma das condições anteriores	+ 0,8*; para fadiga, melhora de 4 pontos; 7 pac sem mudança; 1 pac com piora
Escore de fadiga <sup>f</sup>	12		LSM + 3,4 (64,5)

**Legenda:** 6MWT = 6-minute walk test; BOT-2 = Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency; FVC<sub>%pred</sub> = predicted forced vital capacity; LB = linha de base; LSM = media dos quadrados mínimos; MDRI = Multi-Domain Responder Index; MID = minimally important difference; NA = não avaliado; NR = não relatado; OD = olho direito; OE = olho esquerdo; pac = paciente(s); SC = sulfato de condroitina; SD = sulfato de dermatan; uGAG = glicosaminoglicano urinário

\* p=0,0433; \*\* p<0,0001 vs. LB

<sup>a</sup> pacientes avaliáveis na linha de base; frente à ampla variedade de fenótipos e idades, alguns pacientes não puderam realizar todas as avaliações do MDRI

<sup>c</sup> Desfecho primário adotado pela UE e resto do mundo; o US/FDA avalia a eficácia com base na totalidade dos dados clínicos

<sup>d</sup> Avalia 6 domínios clinicamente importantes; cada domínio é pontuado em um MID pré-especificado (- 1 = deterioração; 0 = sem alteração, + 1 = melhora)

<sup>e</sup> 6 pac obtiveram + 1; 5 pac obtiveram 0 e 1 pac obteve - 1 (este pac teve uma infecção viral aguda no momento da avaliação de 24 semanas)

<sup>f</sup> Avaliado pelo PedsQL- Multidimensional Fatigue scale (0–100; maiores escores = menos fadiga)

**b) Extensão do estudo pivotal de Fase III**

Martins et al (2018) vêm conduzindo um estudo de extensão envolvendo os pacientes avaliados no ensaio pivotal de Fase III, publicado por Harmatz et al (2018); esse estudo tem desenho aberto e há resultados provisórios disponíveis para nove pacientes [(34), apud (7)]. O tratamento contínuo com 4 mg/kg de alfavestronidase intravenosa a cada duas semanas por  $\leq 120$  semanas resultou em reduções sustentadas na excreção de uGAG, com alguns pacientes (nem todos os pacientes foram avaliados para cada endpoint) mostrando benefícios sustentados ou melhorias no 6MWT, escore total de fadiga e avaliações da acuidade visual. O impacto da terapia a longo prazo na capacidade motora fina e grossa foi variável, com alguns pacientes mostrando melhorias contínuas nessas habilidades e outros mostrando redução da destreza manual e/ou do equilíbrio. Um paciente interrompeu o tratamento após receber apenas uma infusão de alfavestronidase (devido a uma não conformidade); seus níveis de uGAG voltaram lentamente aos níveis basais, embora ele continuasse a mostrar melhorias na destreza manual e nas habilidades de precisão motora fina.

**c) Estudo de Fase I/II – investigação de dose com extensão**

Coker et al (2016) empreenderam uma investigação da dose ideal de 36 semanas (alfavestronidase nas doses de 1, 2 ou 4 mg/kg a cada duas semanas), envolvendo 3 pacientes (5 a 25 anos de idade), a redução percentual média (média de medidas nas semanas 14, 22, 30 e 38) na excreção urinária de sulfato de dermatano em relação à linha de base foi de 61,8% com uma dose de 4 mg/kg, em comparação com 42,2% e 52,4% com doses de 1 e 2 mg/kg. Na fase de extensão, em curso, todos os pacientes apresentaram alguma melhora clínica durante  $\leq 120$  semanas de terapia com alfavestronidase. Um paciente apresentou melhora de 21% em relação aos valores basais no teste de função pulmonar ( $FVC_{\% \text{ pred}}$ ) e melhora de 105 m no 6MWT, enquanto dois pacientes com hepatoesplenomegalia mostraram redução no volume hepático de 24% e 53% e volume do baço de 28% e 47% em 36 semanas [(29,35) apud (7)].

**d) Estudo de Fase II**

Ali et al (2018) realizaram um ensaio de Fase II aberto, no qual cinco de oito pacientes inscritos (com idade entre 1,7 e 5 anos) completaram 48 semanas de tratamento com 4 mg/kg de alfavestronidase por via intravenosa a cada duas semanas. Um destes doentes tinha sido previamente tratado com alfavestronidase através de uma aprovação de emergência com a nova droga de investigação. Uma redução de 64% em relação à linha de base na excreção média de uGAG foi observada na semana 4 e mantida até a semana 48. Em 48 semanas de tratamento, houve um aumento em valores absolutos na altura média (92 vs. 86 cm no início) e na velocidade média de crescimento (6,84 vs. 5,06 cm/ano em dois anos de pré-tratamento); ocorreu esplenomegalia em 2 e hepatomegalia em 3 pacientes, resolvidos em um e dois pacientes, respectivamente. As pontuações do escore *Clinical Global Impression* (CGI) melhoraram ou permaneceram inalteradas, com dois pacientes experimentando uma melhora na pontuação CGI na semana 48. O número de pacientes capazes de atingir todos os marcos de avaliação da função motora aumentou de nenhum para dois [(36,37) apud (7)].

**e) Uso compassivo**

Aplicações de emergência para uso compassivo de alfavestronidase foram aprovadas para dois pacientes com MPS VII. Uma criança (com 5 meses de idade no início do tratamento) recebeu, a cada duas semanas, alfavestronidase 2 mg/kg entre as semanas 1 a 18, seguidos de 4 mg/kg da semana 18 em diante [(38) apud (7)] e uma criança (com 12 anos) recebeu alfavestronidase 2 mg/kg a cada duas semanas por 24 semanas [(39) apud (7)]. Ambos os pacientes apresentaram reduções rápidas nos níveis de excreção de uGAG a partir da linha de base (-74% e -92% após 4 e 48 semanas no paciente de 5 meses; -59% e -75% após 2 e 6 semanas no paciente de 12 anos). Ambos os pacientes também tiveram outras melhorias, incluindo a função pulmonar (p.ex., frequência reduzida de episódios hipóxicos ou proporção de tempo sem ventilação mecânica e progresso no rastreamento visual e reconhecimento de som). Outro paciente

pediátrico com MPS VII que necessitava de suporte ventilatório contínuo recebeu alfavestronidase por acesso expandido e, após 164 semanas, esse paciente teve uma necessidade reduzida de ventilação mecânica (9 horas diárias sem suporte ventilatório) [(40) apud (7)].

**f) Estudos futuros**

Um programa prospectivo e longitudinal de monitoramento de doenças de abrangência global (UE, EUA e América Latina) (DMP; NCT03604835) está atualmente recrutando pacientes com mucopolissacaridose VII (meta de inscrição de 35 pacientes). Os objetivos do programa são caracterizar a apresentação e progressão da MPS VII em pacientes tratados e não tratados com alfavestronidase, avaliar a sua eficácia e segurança a longo prazo (incluindo reações de hipersensibilidade e imunogenicidade) e avaliar a alterações ao longo do tempo em biomarcadores, avaliações clínicas, medidas de desfecho relatadas por paciente / cuidador e outros possíveis preditores de progressão e mortalidade da MPS VII [(41) apud (7)].

**g) Conclusões dos autores**

McCafferty & Scott (2019) afirmam que apesar de uma compreensão relativamente abrangente da fisiopatologia subjacente da mucopolissacaridose VII, o desenvolvimento de opções terapêuticas eficazes para a doença tem sido lento. Isso reflete amplamente a raridade e as apresentações clínicas heterogêneas da doença, o que dificultou o uso das abordagens tradicionais de desenho de estudos. Antes da aprovação da alfavestronidase, não havia tratamentos específicos da doença para a MPS VII e o gerenciamento da doença focava predominantemente em cuidados sintomáticos e de suporte (p.ex., fisioterapia e hidroterapia). Os transplantes de medula óssea foram realizados em um pequeno número de pacientes, alguns dos quais experimentaram melhorias clínicas, especialmente na função motora, embora os efeitos nas manifestações neurológicas tenham sido ambíguos; há consideráveis limitações em relação ao transplante de medula óssea e a sua eficácia é variável nesta população.

A Terapia Enzimática Substitutiva com alfavestronidase é a primeira terapia específica aprovada para pacientes com MPS VII. No estudo de Fase III em pacientes pediátricos e adultos (que utilizou um novo design de início às cegas), o tratamento com alfavestronidase por 24 semanas reduziu significativamente os níveis de excreção de uGAG em comparação com a linha de base, com resultados de estudos de Fase I e II que apoiam esses dados. A maioria dos pacientes avaliáveis tratados com alfavestronidase experimentou uma melhora em  $\geq 1$  domínio do MDRI ao longo do período de avaliação primária de 24 semanas no estudo principal. Embora a relevância clínica desses efeitos ainda esteja por ser estabelecida, a maioria dos pacientes apresentou uma tendência positiva à melhora, ou ao menos estabilização, de alguns sintomas da doença, o que foi considerado benéfico para o paciente. Esses benefícios clínicos foram mantidos ou melhorados durante o tratamento a longo prazo ( $\leq 120$  semanas) em um estudo de extensão aberto em andamento, assim como a redução na excreção de uGAG. Há dados limitados sobre o uso da alfavestronidase por  $\geq 120$  semanas e é essencial uma experiência clínica adicional para elucidar completamente a eficácia do medicamento em longo prazo, além de sua eficácia em várias manifestações clínicas, como a função pulmonar, para as quais os dados disponíveis ainda são limitados para tirar conclusões.

Dada a falta de opções de tratamento e frente aos benefícios clínicos que oferece, a alfavestronidase é uma terapia de substituição enzimática importante para pacientes pediátricos e adultos com mucopolissacaridose VII (7), que até a disponibilização deste medicamento tratava-se de uma necessidade médica não atendida.

#### 4.4. Discussão da revisão bibliográfica

Como doença ultrarrara e de mau prognóstico, o manejo da MPS VII é um desafio e o tratamento requer uma abordagem multidisciplinar (neurologistas, cardiologistas, gastroenterologistas, oftalmologistas etc.). Diversas dificuldades se impõem para a realização de uma avaliação de tecnologia completa, principalmente para a realização de um estudo randomizado ou um modelo de custo-efetividade (29).

Atualmente existem dez estudos registrados no ClinicalTrials.gov avaliando pacientes com MPS VII. Desses, quatro estão recrutando pacientes, mas não estão estudando novas possibilidades de Terapia Enzimática Substitutiva (TES) para essa doença.

O estudo pivotal publicado por Harmatz e cols (6) foi conduzido, apesar das dificuldades inerentes ao estudo de uma doença ultrarrara, para testar a eficácia do alfavestronidase nesses pacientes. Esse modelo de estudo *crossover*, em que todos os pacientes do grupo placebo migram para o grupo de tratamento, de forma cega e em um período pré-definido, gera um maior poder estatístico quando comparado ao modelo tradicional de grupos paralelos. Os resultados deste ensaio mostraram-se suficientemente confiáveis para obter a aprovação da alfavestronidase na indicação proposta.

Esses dados mostram a durabilidade de eficácia clínica e a segurança da TES com alfavestronidase em longo prazo em pacientes com MPS VII. Desta forma, pode-se afirmar que o tratamento com alfavestronidase é eficaz na MPS VII, demonstrando uma redução rápida e sustentada na excreção de GAG urinária, bem como sinais de melhora clínica nesta população de pacientes.

### 5. Status da avaliação de alfavestronidase em outros países

Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados MEDLINE, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Scientific Presentations Database* para encontrar estudos de avaliação econômica de Mepsevii® (alfavestronidase). Também se empreendeu uma busca por relatórios de avaliação de tecnologias em saúde nas seguintes agências internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence* (Reino Unido), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (Austrália), além do *Institute for Clinical and Economic Review* (Boston/USA). Não foram encontrados relatórios de avaliação de Mepsevii® (alfavestronidase) pelas agências regulatórias ou estudos econômicos com a tecnologia.

### 6. Estudos de Avaliação Econômica

O objetivo desta análise econômica foi determinar os custos e efeitos de Mepsevii® (alfavestronidase) no tratamento da mucopolissacaridose tipo VII, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde no Brasil.

Nesta análise econômica, os objetivos específicos foram:

- Determinar os comparadores relevantes para a alfavestronidase;
- Determinar o tipo de análise econômica mais adequada;
- Desenvolver uma análise de custo-efetividade de alfavestronidase;
- Analisar o impacto orçamentário da possível incorporação de alfavestronidase no Sistema Único de Saúde no Brasil.

A população considerada nesta análise foi aquela para a qual Mepsevii® (alfavestronidase) teve a sua indicação aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou seja, pacientes com mucopolissacaridose tipo VII.

## 6.1. Fundamentos

O desenvolvimento desta análise econômica seguiu a Diretriz para elaboração de Estudos de avaliação Econômica de Tecnologias do Ministério da Saúde no Brasil (42).

**Perspectiva da análise:** o modelo considera a perspectiva do Sistema Único de Saúde no Brasil.

**Comparadores:** atualmente no Brasil não há um tratamento específico para a mucopolissacaridose tipo VII. O manejo da doença é apenas voltado para os cuidados com os sintomas e complicações relacionadas. Portanto, uma estimativa de custos envolveu cirurgias que usualmente são necessárias para os pacientes com MPS VII (p.ex., cirurgias para correção de deformidades da coluna vertebral e transplante de medula óssea, entre outras). No cenário proposto foram consideradas tais cirurgias em comparação ao tratamento com alfavestronidase.

**Características da análise econômica:** não foram localizadas publicações já disponíveis versando sobre estudos de custo-efetividade aplicadas à MPS VII. Por ser uma doença ultrarara e pelo fato de a vestronidase ser um medicamento muito novo, as informações são limitadas, incluindo dados de sobrevivência de pacientes com MPS VII tanto no uso de alfavestronidase quanto com os tratamentos disponíveis antes desse fármaco, comparando-se com a expectativa de vida média dos pacientes não tratados (12,19). Avaliando as informações disponíveis, entendeu-se que o modelo mais viável seria uma análise de custo – efetividade incremental simples, considerando o desfecho dado pelo estudo fase III com teste MDRI e no horizonte temporal de 24 semanas do estudo de Harmatz et al (6).

## 6.2. Custo de tratamento

### a) Tratamento com Mepsevii® (alfavestronidase)

Os custos de aquisição do medicamento foram obtidos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), sob o PMVG (preço máximo de venda ao governo) sem impostos e com aplicação do CAP de 20,16%, que resulta no valor de R\$ 6.269,55 por frasco-ampola contendo 10mg.

A dose de administração recomendada de acordo com a bula da ANVISA é de 4 mg/kg de peso corporal administrada por infusão intravenosa a cada duas semanas.

Para os cálculos que se seguirão será adotado um peso médio do paciente com MPS VII de 52,2 Kg de acordo com Qi et al (2019) (43). Tendo este valor como referência, a dose média de alfavestronidase a ser aplicada corresponde a 208,8 gramas por paciente, resultando em uma despesa de R\$ 130.908,20 por aplicação, a cada duas semanas. Considerando-se um ano como composto por 52 semanas, o gasto anual com aquisição de Mepsevii® será de R\$ 3.403.613,30.

### b) Custo com cirurgias

Montañó et al (2016) estudaram um grupo de 21 jovens e adolescentes com MPS VII e identificaram os procedimentos cirúrgicos aos quais eles foram mais frequentemente submetidos, identificando as seguintes<sup>7</sup>: reparo da hérnia, transplante de medula óssea, artroplastia de quadril, fusão cervical, correção do duto auditivo (timpanoplastia), traqueostomia, cirurgia de coluna, adenoidectomia, cirurgia de joelho e cirurgia de tornozelo (12).

Os dados sobre os custos dessas cirurgias foram obtidos a partir de consulta ao SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, selecionando-se aqueles que melhor se encaixavam na descrição da cirurgia mencionada pelos autores acima, cujos resultados são apresentados na Tabela 10

---

<sup>7</sup>A terminologia aqui descrita segue aquela mencionada pelos autores da publicação, que não detalhou os tipos de procedimentos aos quais os pacientes foram submetidos

Tabela 10: Cirurgias mais comuns em pacientes com MPS VII e valores reembolsados pelo SUS

	Recursos	Reembolso	Código SUS
Reparo da hérnia	HERNIOPLASTIA UMBILICAL *	R\$ 544,66	04.07.04.012-9
	IDENTIFICACAO DE DOADOR VOLUNTARIO DE CELULA TRONCOHEMATOPOETICA CADASTRADOS NO REDOME/INCA- COMPLEMENTACAO DA 1ª FASE **	R\$ 225,00	05.01.01.007-6
	IDENTIFICACAO DE DOADOR VOLUNTARIO DE CELULAS TRONCO HEMATOPOETICA DE DOADORES CADASTRADOS NO REDOME/INCA- COMPLEMENTACAO DA 2ª FASE **	R\$ 150,00	05.01.01.008-4
	CONFIRMACAO DE TIPIFICACAO DE DOADOR DE MEDULA OSSEA OU DE OUTROS PRECURSORES HEMATOPOETICO- 3ª FASE **	R\$ 1.300,00	05.01.01.009-2
	COLETA E ACONDICIONAMENTO DE MEDULA OSSEA NO BRASIL PARA TRANSPLANTE AUTOGENICO OU DE DOADOR APARENTADO OU NAO APARENTADO *	R\$ 4.922,47	05.01.03.006-9
Transplante de medula óssea	TRANSPORTE DE MEDULA OSSEA OU DE CELULAS TRONCO HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO NO BRASIL DE DOADOR NAO APARENTADO **	R\$ 1.000,00	05.01.03.008-5
	COORDENACAO DE SALA CIRURGICA P/ RETIRADA DE ORGAOS E TECIDOS P/ TRANSPLANTE **	R\$ 400,00	05.03.04.001-0
	RADIOTERAPIA EM CORPO INTEIRO **	R\$ 1.729,00	03.04.01.056-1
	TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA- NAO APARENTADO *	R\$ 111.610,43	05.05.01.002-0
	INTERCORRENCIA POS-TRANSPLANTE AUTOGENICO DE CELULAS-TRONCO HEMATOPOETICAS (HOSPITAL DIA) *	R\$ 1.213,44	05.06.02.002-9
	TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA PÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS- PÓS TRANSPLANTE CRÍTICO*	R\$ 6.324,93	05.06.02.010-0
Artroplastia de quadril	ARTROPLASTIA TOTAL DE CONVERSÃO DO QUADRIL *	R\$ 4.901,17	04.08.04.006-8
	PROTESE PARCIAL DE QUADRIL CIMENTADA MONOBLOCO (TIPO THOMPSON) **	R\$ 642,55	07.02.03.122-4
Fusão Cervical	DISCECTOMIA CERVICAL POR VIA ANTERIOR (2 OU MAIS NÍVEIS) *	R\$ 3.327,40	04.08.03.044-5
Correção do duto auditivo	TIMPANOPLASTIA (UNI / BILATERAL) *	R\$ 723,26	04.04.01.035-0
Traqueostomia	TRAQUEOSTOMIA *	R\$ 5.196,22	04.04.01.037-7

Cirurgia da coluna	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE DEFORMIDADE DA COLUNA VIA POSTERIOR TRÊS NÍVEIS *	R\$ 6.499,14	04.08.03.087-9
Adenoidectomia	ADENOIDECTOMIA *	R\$ 419,45	04.04.01.001-6
Joelho Tornozelo	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE LESÃO EVOLUTIVA FISÁRIA NO MEMBRO INFERIOR *	R\$ 816,10	04.08.05.067-5

Fontes: \* = DATASUS, valores médios no ano de 2018 (44)

A Tabela 11 mostra o gasto esperado com cirurgias considerando o valor unitário de reembolso ponderado pela frequência de ocorrências em pacientes com MPS VII e dividido por uma expectativa de vida de 13 anos (vide explicações a seguir).

Tabela 11: Expectativa de custos com cirurgias em pacientes com MPS VII

Procedimento	Valor total do procedimento*	Frequência **	Valor ponderado***	Valor anual médio
Hernioplastia	R\$ 544,66	47%	R\$ 255,99	R\$ 19,32
Transplante de medula óssea	R\$ 5.543,72	47%	R\$ 2.605,55	R\$ 196,65
Artroplastia de quadril	R\$ 5.543,72	24%	R\$ 1.330,49	R\$ 100,41
Fusão Cervical	R\$ 3.327,40	18%	R\$ 598,93	R\$ 45,20
Correção do duto auditivo	R\$ 723,26	14%	R\$ 101,26	R\$ 7,64
Traqueostomia	R\$ 5.196,22	14%	R\$ 727,47	R\$ 54,90
Cirurgia da coluna	R\$ 6.499,14	14%	R\$ 909,88	R\$ 68,67
Adenoidectomia	R\$ 419,45	9%	R\$ 37,75	R\$ 2,85
Cirurgia do Joelho	R\$ 816,10	5%	R\$ 40,81	R\$ 3,08
Cirurgia do tornozelo	R\$ 816,10	5%	R\$ 40,81	R\$ 3,08
Total			R\$ 6.648,93	R\$ 501,81

Obs.: \* = conforme a Tabela 10; \*\* = frequência de eventos relatada por Montaño et al (12); \*\*\* = valor total ponderado pela frequência de eventos

Cerca de 46% das crianças e adolescentes realizam algum procedimento cirúrgico (7) . O custo médio anual com cirurgias por paciente foi de R\$ 237,72. Aplicando a porcentagem de 46% esse custo é de R\$ 102,40 por ano por paciente.

O cálculo do custo em um ano foi realizado considerando um gasto proporcional de 13 anos (idade média dos pacientes do estudo). O cálculo do custo proporcional em um ano, utilizando a equação de probabilidade no tempo  $p = 1 - \exp(-rt)$ <sup>8</sup>, resulta em um valor médio estimado em R\$ 10,43.

Portanto, o custo de tratamento anual por paciente, considerando apenas as cirurgias às quais os pacientes são submetidos até o 13º ano de vida (12) pode ser estimado em R\$ 102,40. A inclusão de alfavestronidase irá implicar em um gasto anual de R\$ 3.403.613,30 com o medicamento.

<sup>8</sup>Onde p=probabilidade, r= taxa de eventos e t = horizonte temporal

Estes cálculos não incluíram os custos com consultas médicas e exames, por se entender que este item tende a ser semelhante antes e após a inclusão da alfavestronidase na terapêutica. Esta pressuposição, no entanto, pode se mostrar diferente no mundo real, uma vez que a Terapia Enzimática Substitutiva poderá mudar o curso da doença. No entanto, ainda não há dados que suportem esta hipótese.

### c) Limitações

Essa análise possui limitações, principalmente em função do caráter ultrarraro da MPS VII e em função do horizonte temporal dos estudos a respeito da terapêutica com alfavestronidase. Além destes, ainda podem ser citados os seguintes fatores:

- Não foram considerados os custos dos eventos adversos observados nos pacientes tratados com alfavestronidase, face à pequena amostragem do ensaio clínico pivotal;
- O horizonte temporal do ensaio clínico pivotal, de 24 semanas, pode não representar o curso natural da doença;
- Não foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística, já que o número restrito de pacientes e de dados não propicia a inclusão de intervalos confiáveis para a análise probabilística.

Apesar de tais limitações, deve ser considerado que as estimativas de custos poderão ser mais favoráveis para a alfavestronidase, uma vez que a Terapia Enzimática Substitutiva da MPS VII tende a alterar o curso natural da doença e, com isso, tem o potencial de reduzir a frequência e a gravidade de patologias respiratórias e musculoesqueléticas, acarretando menor frequência de internações, de cirurgias e dousos de OPME (órteses, próteses e materiais especiais).

## 6.3. Análise de Custo – Efetividade

Considerando o horizonte temporal apresentado no ensaio clínico pivotal de Harmatz et al (6), o custo de tratamento com alfavestronidase (Mepsevii®) em 24 semanas é de R\$ 1.570.898,45. Não foram subtraídos custos ou considerado um comparador, uma vez que ainda não há dados que demonstrem que o uso de alfavestronidase reduza a necessidade de cirurgias. Assim, foi realizada a divisão entre o custo do tratamento com alfavestronidase (Mepsevii®) pelo ganho terapêutico (Tabela 12), medido pelos escores do indicador MDRI com e sem a inclusão do escore de fadiga, por se considerar que esses ganhos já expressam a diferença entre os cenários com e sem o tratamento.

Tabela 12: Ganho terapêutico com base nos critérios do MDRI

Benefício clínico (MDRI)	Benefício clínico (MDRI + fadiga)
+0,5	+0,8

Portanto, com o uso desta metodologia, a razão de custo – efetividade resulta no valor de **R\$ 3.141.796,90** por cada unidade de benefício terapêutico ganha segundo o critério MDRI e de **R\$ 1.963.623,06** considerando o critério MDRI associado à melhora da fadiga.

Tais valores devem ser analisados no contexto das análises farmacoeconômicas aplicadas a doenças raras ou ultrarraras, como é o caso da MPS VII. A alfavestronidase (Mepsevii®) é o primeiro tratamento específico para pacientes com MPS VII e, além disso, o número de pacientes elegíveis para o seu uso mal passa da casa de 100 indivíduos no mundo. Julgar um medicamento neste cenário exige uma revisão dos critérios comumente usados para a análise farmacoeconômica aplicada a doenças e medicamentos menos incomuns.

Avaliando-se comparativamente os resultados obtidos neste estudo da alfavestronidase com as avaliações realizadas pela CONITEC para os outros medicamentos já avaliados e aprovados para o tratamento da MPS I (laronidase), MPS II (idursulfase alfa), MPS IVa (alfaelosulfase) e MPS VI (galsulfase), será possível observar que os custos com a Terapia Enzimática Substitutiva são bastante elevados. Por exemplo, os resultados das razões incrementais de custo-efetividade (ICER) foram de R\$ 7.154.591,31/ano de vida para o uso de alfaelosulfase na MPS IVa e de R\$ 2.548.590,47/ano de vida para a galsulfase. Em boa parte, os resultados clínicos observados com esses medicamentos guardam semelhança com os resultados da alfavestronidase, ainda que este último medicamento ainda careça de dados de sobrevida.

Desta forma, acredita-se que a inclusão de alfavestronidase se justifica por uma questão de igualdade de julgamentos e porque o impacto orçamentário será bastante razoável, conforme será demonstrado a seguir.

Não foi elaborada uma análise de sensibilidade para a análise de custo-efetividade em função de haver poucas informações disponíveis para o desenvolvimento de um estudo que, ao testar variáveis de interesse, pudesse gerar mudanças significativas nos valores de custo-efetividade em comparação com o tratamento atualmente disponível para a MPS VII.

#### 6.4. Análise de Impacto Orçamentário

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido para estimar a carga orçamentário que a adoção de alfavestronidase (Mepsevii®) poderá implicar para o Sistema de Saúde Único brasileiro. O horizonte temporal considerado é de 5 anos, seguindo as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde.

##### a) População Elegível

Para a análise por metodologia epidemiológica, foi utilizada a referência de Giugliani et al (2017), que informa a incidência de MPS VII como sendo de 0,026 casos a cada 100.000 nascidos vivos (18). Utilizando a base de dados do SINASC do Ministério da Saúde (45), obteve-se que o número de nascidos vivos entre 1985 – 2020 foi de 109.151.243 pessoas. Aplicando a taxa de incidência citada, pode-se estimar que o número de crianças nascidas com MPS VII até 2020 foi de 28 pacientes.

Nos anos subsequentes entre 2021 – 2024 foi aplicada a mesma taxa de incidência de MPS VII às estimativas de nascimentos vivos nesse período (Tabela 13).

Tabela 13: Número de nascidos vivos no Brasil entre 1985 e 2024

Ano	1985-2020	2021	2022	2023	2024
Nascidos vivos	109.151.243	2.759.474	2.740.218	2.721.097	2.702.109

Desta forma, aplicando-se a taxa de incidência de 0,026 casos/100.000 nascidos vivos, ano a ano no período entre 2020 e 2024, são obtidos os números apresentados na Tabela 14.

Como um cenário alternativo, será simulada uma redução de 50% no número de casos de MPS VII potencialmente tratáveis com alfavestronidase, atendendo a sugestões de especialistas que entendem que possivelmente apenas a metade das crianças nascidas com este problema terão o seu diagnóstico confirmado.

Tabela 14: Estimativa do número de nascidos vivos portadores de MPS VII potencialmente elegíveis para receber tratamento com alfavestronidase

Ano de tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
Ano 1	28	0,72	0,71	0,71	0,70
Ano 2	0	28,38	0,72	0,71	0,71
Ano 3	0	0	28,38	0,72	0,71
Ano 4	0	0	0	28,38	0,72
Ano 5	0	0	0	0	28
Total	28	29	30	31	31

Assim sendo, em números inteiros, o número estimado de crianças portadoras de MPS VII potencialmente elegíveis para a utilização de alfavestronidase deve variar de 28 até 31, entre os anos 2020 e 2024.

### b) Market share

Para os efeitos deste modelo, a entrada da alfavestronidase no mercado brasileiro foi simulada com um *market share* conforme é apresentado na Tabela 15.

Tabela 15: Cenário referência para o market share da introdução de alfavestronidase no SUS

Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
alfavestronidase	80%	95%	95%	95%	95%
Tratamento de suporte e sintomas	20%	5%	5%	5%	5%

Pressupondo a possibilidade de que a alfavestronidase não seja absorvida nas proporções simuladas na Tabela 15, foi criado um cenário alternativo, como segue:

Tabela 16: Cenário alternativo para o market share da introdução de alfavestronidase no SUS

Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
alfavestronidase	50%	60%	70%	80%	90%
Manejo dos sintomas	50%	40%	30%	20%	10%

### c) Resultados

Partindo-se do preço aprovado no Brasil de R\$ 6.269,55 por frasco-ampola contendo 10 mg de Mepsevii® (alfavestronidase) e empregando os dados mencionados anteriormente, serão apresentados os resultados da análise de impacto orçamentário em vários cenários possíveis na realidade brasileira do SUS.

- **Caso-Base**

Para o caso-base foi considerada a incorporação da alfavestronidase e a supressão dos custos relativos aos tratamentos cirúrgicos (item 6.2-b). O resultado é apresentado na Tabela 17, mostrando que o impacto orçamentário total em 5 anos seria de R\$ 467.299.710,51.

Tabela 17: Impacto orçamentário da incorporação de alfavestronidase no SUS - Caso-Base

Ano de tratamento	Custo sem a incorporação	Custo com incorporação de alfavestronidase	Impacto orçamentário com a incorporação
2020	R\$ 14.530,08	R\$ 77.278.076,81	R\$ 77.263.546,73
2021	R\$ 14.897,42	R\$ 94.084.920,28	R\$ 94.070.022,86
2022	R\$ 15.262,19	R\$ 96.388.660,34	R\$ 96.373.398,15
2023	R\$ 15.624,42	R\$ 98.676.324,97	R\$ 98.660.700,55
2024	R\$ 15.984,12	R\$ 100.948.026,34	R\$ 100.932.042,22
Total	R\$ 76.298,23	R\$ 467.376.008,74	R\$ 467.299.710,51
Valor médio anual	R\$ 152.596,46	R\$ 934.752.017,47	R\$ 93.459.942,10

- **Cenário alternativo 1: início com 40 pacientes**

Neste cenário, o número de pacientes elegíveis para uso de alfavestronidase foi calculado não pelo método epidemiológico (Tabela 14), mas sim realizando-se um ajuste em função do número de casos das diversas mucopolissacaridoses já diagnosticadas no Brasil. Cálculos internos realizados pela empresa Ultragenyx estimam que o número mais provável de indivíduos portadores de MPS VII no Brasil seja 40, e não 28, número estimado pelo cálculo epidemiológico. É uma hipótese a ser aventada, já que a epidemiologia da MPS VII é ainda bastante incerta, conforme foi apresentado no item 2.1 deste PTC.

Adotando-se esta hipótese e mantendo-se todas as outras variáveis sem alterações, o número de pacientes elegíveis seria aquele apresentado na Tabela 18 e o impacto orçamentário se comportaria conforme apresentado na Tabela 19, com um valor incremental total de R\$ 649.216.117,16 em 5 anos ou R\$ 129.843.223,43 por ano, em média.

Tabela 18: Estimativa da população elegível para tratamento no cenário alternativo 1

Ano de tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
Ano 1	40	0,72	0,71	0,71	0,70
Ano 2	0	40	0,72	0,71	0,71
Ano 3	0	0	40	0,72	0,71
Ano 4	0	0	0	40	0,72
Ano 5	0	0	0	0	40
Total	40	40,72	41,43	42,14	42,84

Tabela 19: : Impacto orçamentário da incorporação de alfavestronidase no SUS - cenário com 40 pacientes no início do período da análise

Ano de tratamento	Custo sem a incorporação	Custo com incorporação de alfavestronidase	Impacto orçamentário com a incorporação
2020	R\$ 20.479,81	R\$ 108.921.662,48	R\$ 108.901.182,67
2021	R\$ 20.847,15	R\$ 131.660.562,69	R\$ 131.639.715,54
2022	R\$ 21.211,92	R\$ 133.964.302,75	R\$ 133.943.090,82
2023	R\$ 21.574,15	R\$ 136.251.967,38	R\$ 136.230.393,23
2024	R\$ 21.933,85	R\$ 138.523.668,75	R\$ 138.501.734,90
Total	R\$ 106.046,89	R\$ 649.322.164,05	<b>R\$ 649.216.117,16</b>
Valor médio anual	R\$ 212.093,77	R\$ 1.298.644.328,09	<b>R\$ 129.843.223,43</b>

- **Cenário alternativo 2: menor market share**

Neste cenário a adoção da alfavestronidase é diminuída em relação ao Caso-Base, refletindo a distribuição que é mostrada na Tabela 16. Neste cenário, o resultado é apresentado na Tabela 20, mostrando que o impacto orçamentário total em 5 anos seria de R\$ 357.416.864,98, ou R\$ 71.483.373,00, em média.

Tabela 20: Impacto orçamentário da incorporação de alfavestronidase no SUS - cenário com market share reduzido

Ano de tratamento	Custo sem a incorporação	Custo com incorporação de alfavestronidase	Impacto orçamentário com a incorporação
2020	R\$ 14.530,08	R\$ 48.304.246,79	R\$ 48.289.716,71
2021	R\$ 14.897,42	R\$ 59.427.543,43	R\$ 59.412.646,02
2022	R\$ 15.262,19	R\$ 71.027.239,77	R\$ 71.011.977,58
2023	R\$ 15.624,42	R\$ 83.098.319,62	R\$ 83.082.695,20
2024	R\$ 15.984,12	R\$ 95.635.813,60	R\$ 95.619.829,47
Total	R\$ 76.298,23	R\$ 357.493.163,21	R\$ 357.416.864,98
Valor médio anual	R\$ 152.596,46	R\$ 714.986.326,41	R\$ 71.483.373,00

- **Cenário alternativo 3: redução do número de crianças diagnosticadas**

Neste cenário, foi introduzida a possibilidade de que apenas 50% dos casos de crianças nascidas vivas, portadoras de MPS VII, sejam efetivamente diagnosticadas e tratadas com alfavestronidase. Esta redução foi aplicada ao Caso-Base e considerou que, em lugar de 28 crianças tratadas no primeiro ano (calculadas por bases epidemiológicas), haveria apenas 14. Os resultados são apresentados na Tabela 21, mostrando que o impacto orçamentário total em 5 anos para o SUS seria de R\$ 242.197.946,92, ou R\$ 48.439.589,38, em média.

Tabela 21: : Impacto orçamentário da incorporação de alfavestronidase no SUS - cenário com redução do número de casos de MPS VII

Ano de tratamento	Custo sem a incorporação	Custo com incorporação de alfavestronidase	Impacto orçamentário com a incorporação
2020	R\$ 7.167,93	R\$ 38.122.581,87	R\$ 38.115.413,94
2021	R\$ 7.535,27	R\$ 47.589.150,43	R\$ 47.581.615,16
2022	R\$ 7.900,05	R\$ 49.892.890,49	R\$ 49.884.990,45
2023	R\$ 8.262,27	R\$ 52.180.555,13	R\$ 52.172.292,85
2024	R\$ 8.621,98	R\$ 54.452.256,50	R\$ 54.443.634,53
Total	R\$ 39.487,50	R\$ 242.237.434,43	R\$ 242.197.946,92
Valor médio anual	R\$ 78.975,00	R\$ 484.474.868,85	R\$ 48.439.589,38

#### d) Análise de Sensibilidade Determinística

Para a elaboração desta análise foram aplicadas variações de 20% acima ou abaixo dos valores utilizados nos principais parâmetros usados na modelagem. A Tabela 22 apresenta os valores máximos e mínimos considerados na análise.

Tabela 22: Valores aplicados na análise de sensibilidade

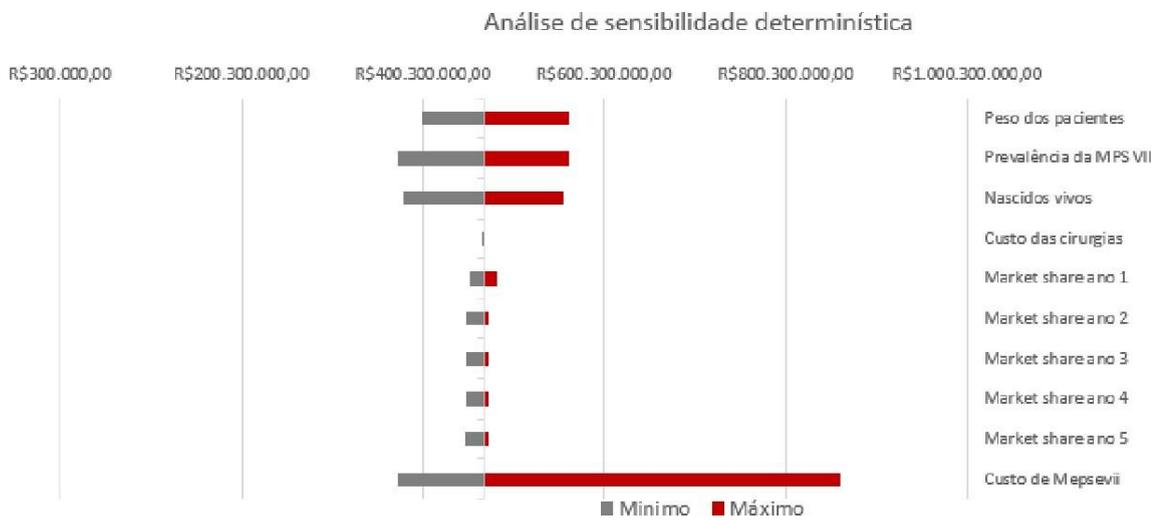
Parâmetro	Mínimo	Caso base	Máximo
Peso dos pacientes (kg)	44,7	52,2	62,6
Prevalência da MPS VII*	0,021	0,026	0,031
Nascidos vivos	87.320.995	109.151.243	130.981.492
Custo das cirurgias	R\$ 100,43	R\$102,40	R\$122,80
Market share ano 1	64%	80%	96%
Market share ano 2	76%	95%	100%
Market share ano 3	76%	95%	100%
Market share ano 4	76%	95%	100%
Market share ano 5	76%	95%	100%
Custo de Mepsevii®	R\$ 5.015,64	R\$ 6.269,55	R\$ 11.548,00

\* Números por cada 100.000 nascimentos

A Figura 8 apresenta um gráfico do tipo tornado com os resultados da análise de sensibilidade determinística.

Esta análise de sensibilidade mostrou uma faixa de variações dos resultados de impacto orçamentário de R\$ 373.827.373,25 até R\$ 860.780.150,57, relacionada aos preços da alfavestronidase, parâmetro que mostrou maior efeito na variabilidade. Outros parâmetros que mostraram efeito significativo na variação dos custos de tratamento foram o peso dos pacientes, a incidência da MPS VII e o número de nascidos vivos no país.

Figura 8: Gráfico tipo tornado da análise de sensibilidade determinística para incorporação de alfavestronidase



## 7. Conclusão

A mucopolissacaridose VII, ou Síndrome de Sly, é uma doença ultrarrara, que por uma estimativa de base epidemiológica deveria acometer cerca de 28 casos, dos quais atualmente 22 casos estão confirmados no Brasil, por informações oriundas do acompanhamento de pacientes feito pela Rede MPS Brasil<sup>9</sup>, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. No entanto, com base nos números de casos de outras mucopolissacaridoses, pode-se inferir que esse quantitativo seja significativamente maior.

Como ocorre com muitas doenças de base genética, caracteriza-se por alterações físicas, orgânicas e cognitivas que sacrificam a qualidade de vida dos pacientes e seus parentes ou cuidadores. Embora uma parcela das crianças afetadas venha a óbito antes do nascimento, há diversos relatos de portadores dessa síndrome que sobrevivem até a idade adulta e que, além do sofrimento físico e psicológico, também geram custos significativos para a correção de problemas ósseos e em decorrência de complicações. Além desses custos diretos para os sistemas de saúde, é também significativo o custo indireto (social) que se verifica nas famílias dos portadores desta síndrome, já que é muito comum que os pais ou parentes próximos sejam obrigados a interromper sua vida economicamente ativa para dedicar-se ao cuidado do paciente.

Atualmente não são disponibilizados tratamentos específicos para a MPS VII no Sistema Único de Saúde do Brasil, embora as demais mucopolissacaridoses I, II, IVa e VI já tenham terapias de reposição enzimática aprovadas para o fornecimento através de programas de assistência a doenças raras no âmbito do SUS

A disponibilização da alfavestronidase (Mepsevii®), um novo medicamento aprovado no Brasil e composto por uma forma recombinante da beta-glicuronidase (rhGUS), enzima utilizada como tratamento de reposição em pacientes com MPS VII, existe a possibilidade de oferecer uma terapia especificamente dirigida a esses pacientes.

Conforme foi apresentado ao longo deste documento, a alfavestronidase (Mepsevii®) mostrou, através de estudos clínicos, oferecer uma melhora clinicamente significativa aos portadores de MPS VII de todas as idades. Essa melhoria é comprovada tanto em função da redução da excreção urinária de metabólitos de glicosaminoglicanos quanto em indicadores multidomínio com significado clínico.

Em relação aos custos, o impacto orçamentário da inclusão da alfavestronidase no SUS irá representar um valor de R\$ 467.299.710,51 em cinco anos de incorporação com custo médio anual de R\$ 93.459.942,10. De acordo com as condições simuladas neste estudo, esse valor pode ser reduzido a R\$ 242.197.946,92 em 5 anos, ou R\$ 48.439.589,38 por ano.

A avaliação econômica apresentada neste PTC foi extremamente conservadora frente às incertezas envolvidas no estudo. Foram considerados cenários e valores que, salvo melhor juízo, em nada geram tendência favorável à alfavestronidase; por exemplo, não foram incluídos custos relativos a dispositivos usados em cirurgias para correção de problemas ortopédicos, que frequentemente não estão englobados nos valores coletados pela Tabela 10. É bastante plausível acreditar que, no mundo real, os custos de tratamento atualmente observados com os raros casos de MPS VII no Brasil sejam expressivamente superiores aos obtidos neste estudo. Tais custos, se adequadamente conhecidos, poderiam ser aplicados à análise econômica, melhorando os resultados econômicos da alfavestronidase que foram apresentados neste estudo.

Por esse conjunto de motivos, entendemos que a alfavestronidase (Mepsevii®) deva ser incluída na assistência farmacêutica provida pelo Sistema Único de Saúde brasileiro para a Terapia Enzimática de Substituição os portadores de mucopolissacaridose VII.

---

<sup>9</sup> <http://www.ufrgs.br/redempsbrasil/index.php>

## 8. Referências

1. Giugliani R, Federhen A, Rojas MVM, Vieira TA, Artigalás O, Pinto LLC, et al. Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II E VI: Recomendações de um grupo de especialistas Brasileiros. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(3):271–7.
2. Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJI, Arias Flórez JS, Contreras-García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(4):295–304.
3. Bittar T. Mucopolysaccharidosis [Internet]. Medscape - Drugs & Diseases. 2018 [cited 2019 Aug 21]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1258678-overview>
4. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2017 Jul;121(3):227–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719217302068>
5. Guffon N, Froissart R, Fouilhoux A. A rare late progression form of Sly syndrome mucopolysaccharidosis. *JIMD Rep.* 2019;(April):1–6.
6. Harmatz P, Whitley CB, Wang RY, Bauer M, Song W, Haller C, et al. A novel Blind Start study design to investigate vestronidase alfa for mucopolysaccharidosis VII, an ultra-rare genetic disease. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2018;123(4):488–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.006>
7. McCafferty EH, Scott LJ. Vestronidase Alfa: A Review in Mucopolysaccharidosis VII. *BioDrugs* [Internet]. 2019;33(2):233–40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00344-7>
8. Khan FI, Shahbaaz M, Bisetty K, Waheed A, Sly WS, Ahmad F, et al. Large scale analysis of the mutational landscape in  $\beta$ -glucuronidase: A major player of mucopolysaccharidosis type VII. *Gene* [Internet]. 2016 Jan;576(1):36–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378111915011713>
9. Tomatsu S, Montañó AM, Dung VC, Grubb JH, Sly WS. Mutations and polymorphisms in GUSB gene in mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome). *Hum Mutat* [Internet]. 2009 Apr;30(4):511–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/humu.20828>
10. Kingma SDK, Bodamer OA, Wijburg FA. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; Challenges of screening. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015;29(2):145–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2014.08.004>
11. Ministério da Saúde do Brasil. Port 199/2014 Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras [Internet]. 2014 [cited 2019 Aug 22]. p. 1–12. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html)
12. Montañó AM, Lock-Hock N, Steiner RD, Graham BH, Szlago M, Greenstein R, et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J Med Genet.* 2016;53(6):403–18.
13. Poupětová H, Ledvinová J, Berná L, Dvořáková L, Kožich V, Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: Comparison with data in different populations. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(4):387–96.
14. Puckett Y, Bui E, Zelicoff A, Montano A. Epidemiology of mucopolysaccharidoses (MPS) in the United States: challenges and opportunities. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2017 Jan;120(1–2):S111. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719216307041>
15. National Organization of Rare Disorders N. Mucopolysaccharidosis Type VII [Internet]. Rare Diseases Database. 2017 [cited 2019 Aug 24]. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/sly-syndrome/>
16. Poorthuis BJHM, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JEM, de Jong JGN, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* [Internet]. 1999 Aug 14;105(1–2):151–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s004399900075>
17. Poswar F de O, Vairo F, Burin M, Michelin-Tirelli K, Brusius-Facchin AC, Kubaski F, et al. Lysosomal diseases: Overview on current diagnosis and treatment. *Genet Mol Biol.* 2019;42(1 suppl 1):165–

- 77.
18. Giugliani R, Federhen A, Michelin-Tirelli K, Riegel M, Burin M. Relative frequency and estimated minimal frequency of lysosomal storage diseases in Brazil: Report from a reference laboratory. *Genet Mol Biol*. 2017;40(1):31–9.
  19. Zielonka M, Garbade SF, Kölker S, Hoffmann GF, Ries M. Quantitative clinical characteristics of 53 patients with MPS VII: a cross-sectional analysis. *Genet Med* [Internet]. 2017 Sep 6;19(9):983–8. Available from: <http://www.nature.com/articles/gim201710>
  20. Péntek M, Gulácsi L, Brodsky V, Baji P, Boncz I, Pogány G, et al. Social/economic costs and health-related quality of life of mucopolysaccharidosis patients and their caregivers in Europe. *Eur J Heal Econ* [Internet]. 2016 Apr 9;17(S1):89–98. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10198-016-0787-0>
  21. Albuquerque RML, Liberalesso PBN, Santos MLSE, Klagenberg KF, Jurkiewicz AL, Zeigelboim BS. Aspectos eletrencefalográficos em crianças com mucopolissacaridose. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2010;16(4):162–6.
  22. Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*. 2011;50(SUPPL. 5):49–59.
  23. Gutiérrez-Solana LG. Terapias novedosas en enfermedades neurometabólicas: Importancia de una intervención precoz. *Rev Neurol*. 2017;64(Supl 3):S25–8.
  24. Brasil M da S. Portaria Conjunta MS nº 12 de 11 de abril de 2018 [Internet]. Brasília / DF; 2018. Available from: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/MUCOPOLISSACARIDOSE-TIPO-I.pdf>
  25. Brasil M da S. Portaria Conjunta MS nº 16 de 24 de maio de 2018 [Internet]. Brasília / DF; 2018. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_MPS-II.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_MPS-II.pdf)
  26. Brasil M da S. Portarias SCTIE n. 82 e 84 de 19 de dezembro de 2018 [Internet]. Brasília / DF; 2018. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/PortariasSCTIE\\_82a84\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/PortariasSCTIE_82a84_2018.pdf)
  27. Ultragenyx Pharmaceuticals. Mepsevii Product Information [Internet]. [cited 2019 Aug 25]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mepsevii-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mepsevii-epar-product-information_en.pdf)
  28. FDA UF and DA. Mepsevii (vestronidase alfa-vjvk) Injection [Internet]. Approval Letter. 2017 [cited 2019 Aug 25]. p. 0–13. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/761047Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761047Orig1s000TOC.cfm)
  29. European Medicines Agency E. Mepsevii [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 25]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mepsevii#authorisation-details-section>
  30. ANVISA. Mepsevii [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 25]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351213727201833/?numeroRegistro=192710001>
  31. Garau M, Mestre-Ferrandiz J. Access Mechanisms for Orphan Drugs: A Comparative Study of Selected European Countries. *OHE Brief*. 2009;(52):1–32.
  32. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Vol. 62, *Journal of clinical epidemiology*. 2009. 1–34 p.
  33. Wang R, da Silva Franco JF, Harmatz P, López-Valdez J, Martins E, Reid Sutton V, et al. Sustained efficacy and safety of vestronidase alfa (rhGUS) enzyme replacement therapy in patients with MPS VII. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2018 Feb;123(2):S144–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719217311757>
  34. Martins E, Wang R, Franco J, et al. Sustained efficacy and safety of long-term vestronidase alfa (rhGUS) enzyme replacement therapy in patients with MPS VII [abstract no. P-372 plus poster].

- In: J Inherit Metab Dis. 2018. p. S188.
35. Coker M, Gonzales-Meneses Lopez A, Song W, et al. Long-term outcomes with rhGUS in a phase I/II clinical trial in MPS VII [abstract no. O-044]. J Inherit Metab Dis. 2016;39(Suppl 1):S48-9.
  36. Ali Q, Lopez A-M, Viskochil D, et al. The enzyme replacement therapy vestronidase alfa stabilizes or improves disease manifestations in subjects with MPS VII <5-years old [abstract]. In: Canadian Symposium on Lysosomal Diseases. 2018.
  37. Gonzalez-Meneses Lopez A, Beuno M, Lau H, et al. Vestronidase alfa stabilizes or improves disease manifestations in subjects with MPS VII [abstract no. P-371]. J Inherit Metab Dis. 2018;41(Suppl 1):S187-8.
  38. Lau H, Parmar S, Kazachkov M, et al. Enzyme replacement therapy with investigational rhGUS in an infant with non-immune hydrops fetalis and mucopolysaccharidosis type VII [abstract no. 173 plus poster]. Mol Genet Metab. 2016;117(2):S71.
  39. Fox JE, Volpe L, Bullaro J, Kakkis ED, Sly WS. First human treatment with investigational rhGUS enzyme replacement therapy in an advanced stage MPS VII patient. Mol Genet Metab [Internet]. 2015 Feb;114(2):203–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719214003436>
  40. FDA UF and DA. UX003/rhGUS: clinical review [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 21]. Available from: <http://www.fda.gov/>
  41. Marsden D, Hostutler R, Cimms T, et al. The MPS VII Disease Monitoring Program is a novel longitudinal, cohort program with a rigor beyond a traditional registry [abstract no. 229 plus poster]. In: WORLD Symposium. 2019.
  42. Brasil - Ministério da Saúde - SCTIE/DCT. Diretrizes metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde - 2a edição [Internet]. Brasília/DF; 2014. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/Diretrizes/AVE.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/AVE.pdf)
  43. Qi Y, McKeever K, Taylor J, Haller C, Song W, Jones SA, et al. Correction to: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling to Optimize the Dose of Vestronidase Alfa, an Enzyme Replacement Therapy for Treatment of Patients with Mucopolysaccharidosis Type VII: Results from Three Trials (Clinical Pharmacokinetics, (2019). Clin Pharmacokinet [Internet]. 2019;58(5):685. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0721-y>
  44. Brasil M da S. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 21]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
  45. Brasil M da S. SINASC - Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos [Internet]. 2019 [cited 2018 Jul 2]. Available from: <http://sinasc.saude.gov.br/default.asp>

## 9. ANEXO – BULA DE MAPSEVII®

<b>BULA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE</b>
<b>IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO</b>
<p><b>Nome comercial:</b> MEPSEVII®</p> <p><b>Denominação genérica do princípio ativo:</b> alfavestronidase</p>
<b>ADVERTÊNCIA: ANAFILAXIA</b>
<p>. Veja a bula na íntegra para ter as informações completas sobre as advertências</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocorreu anafilaxia com a administração do MEPSEVII já na primeira dose (seção 5. Anafilaxia), portanto deve haver um suporte médico profissional apropriado e prontamente disponível quando da administração de MEPSEVII.</li> <li>• Observe atentamente os pacientes durante a infusão de MEPSEVII e nos 60 minutos seguintes (seção 5. Anafilaxia e seção 8. Posologia e modo de usar)</li> <li>• Interrompa imediatamente a infusão de MEPSEVII se o paciente apresentar anafilaxia (seção 5. Anafilaxia e seção 8. Posologia e modo de usar)</li> </ul>
<b>APRESENTAÇÃO</b>
<p><b>Forma farmacêutica:</b> Solução para Diluição para Infusão.</p> <p><b>Via de administração:</b> Intravenoso <b>USO ADULTO E PEDIÁTRICO</b></p>
<b>COMPOSIÇÃO</b>
<p><b>Princípio ativo:</b> cada mL da solução contém 2 mg de alfavestronidase. Cada frasco de 5 mL contém 10 mg de alfavestronidase.</p> <p><b>Excipientes:</b> cloreto de sódio; fosfato de sódio monobásico di-hidratado; histidina; polissorbato 80, água para injetáveis.</p> <p><b>Volume líquido:</b> 5 mL</p>
<b>INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE</b>
<p><b>1. INDICAÇÕES</b></p> <p>O MEPSEVII é indicado para o tratamento de mucopolissacaridose VII (MPS VII; síndrome de Sly) em pacientes de todas as idades.</p> <p>O efeito de MEPSEVII sobre as manifestações da MPS VII no sistema nervoso central ainda não foi estabelecido.</p>
<p><b>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA: ESTUDOS CLÍNICOS</b></p> <p>O programa clínico MEPSEVII incluiu 23 pacientes com MPS VII de 4 estudos clínicos, com idades entre 5 meses e 25 anos, que receberam alfavestronidase em doses de até 4 mg/kg uma vez a cada duas semanas por até 132 semanas. Dezenove pacientes tinham menos de 18 anos</p>

de idade.

### **Estudos 301 e 202**

Em um estudo de Fase III multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, de início cego (blind start), cruzado (Estudo UX003-CL301, denominado Estudo 301)(1), 12 pacientes com MPS VII receberam 4 mg/kg de alfavestronidase a cada duas semanas durante 24 a 48 semanas. Os pacientes foram randomizados de maneira cega em 4 grupos: Três pacientes receberam alfavestronidase imediatamente durante 48 semanas (Grupo A), 3 pacientes receberam placebo durante 8 semanas e, depois, alfavestronidase durante 40 semanas (Grupo B), 3 pacientes receberam placebo durante 16 semanas e, depois, alfavestronidase durante 32 semanas (Grupo C) e 3 pacientes receberam placebo durante 24 semanas e, depois, alfavestronidase durante 24 semanas (Grupo D). Os pacientes incluídos no Estudo 301 se qualificavam para passar ao Estudo UX003-CL202 (denominado Estudo 202) (2), um estudo de extensão aberto no qual os pacientes receberam doses adicionais de alfavestronidase a 4 mg/kg por via intravenosa a cada duas semanas por até 144 semanas.

Dos 12 pacientes incluídos no estudo, 4 eram do sexo masculino e 8 eram do sexo feminino, com idades entre 8 e 25 anos (mediana 14 anos). Nove pacientes tinham menos de 18 anos de idade. A população global extremamente pequena de pacientes com MPS VII exigiu a inclusão de todos os pacientes capazes de participar desse estudo clínico, resultando em um grupo altamente variável. Os desfechos clínicos não puderam ser avaliados em alguns pacientes devido à extensão da doença, idade ou nível de cognição (23 de 72 avaliações [~32%] em 6 domínios para 12 pacientes não foram avaliáveis no início do estudo).

O desfecho primário foi a redução da porcentagem de GAGs na excreção urinária (sulfato de dermatana, SD) antes e depois de 24 semanas de tratamento com MEPSEVII. O principal desfecho secundário foi o escore da taxa de respondedor clínico multidomínios (MDRI), consistindo em seis domínios [teste de caminhada de seis minutos (TC6M), capacidade vital forçada (CVF), flexão dos ombros, acuidade visual, teste de proficiência motora de Bruininks-Oseretsky (BOT-2), função motora grossa e fina] após 24 semanas de tratamento e escore total de fadiga medido pela Escala Multidimensional de Fadiga e Qualidade de Vida de Crianças e Adolescentes (PedsQL).

As diferenças mínimas importantes (DMIs) foram pré-especificadas para os seis domínios de MDRI mais fadiga, que são: TC6M ( $\geq 23$  metros e alteração  $\geq 10\%$  do valor de referência), CVF (5% de alteração absoluta ou 10% de alteração relativa com relação ao valor de referência na CVF% prevista), flexão dos ombros (alteração de 20 graus na amplitude de movimento de ambos os ombros), acuidade visual (3 linhas (corrigidas, ambos os olhos)), habilidade motora fina do BOT-2 (precisão motora fina: alteração de 0,72 e destreza manual: alteração de 1,47), habilidade motora grossa do BOT-2 (equilíbrio: 0,57 e velocidade de corrida e agilidade: 0,59) e fadiga (10 pontos do escore total).

### **Redução do uGAG**

Após 24 semanas de tratamento com alfavestronidase, foi obtida uma redução altamente significativa, rápida e constante na excreção de uGAG (SD) com uma alteração na porcentagem média dos mínimos quadrados ( $\pm EP$ ) de -64,82% ( $\pm 2,468\%$ ) ( $p < 0,0001$ ). Todos os 12 pacientes foram respondedores, com uma redução pré-especificada  $\geq 50\%$  no uGAG em pelo menos uma consulta durante as primeiras 24 semanas de tratamento. Além disso, a resposta de uGAG (% de alteração em relação à semana 0 do estudo) por grupo de tratamento mostra uma magnitude semelhante de redução no uGAG em todos os grupos após passarem para o

tratamento ativo.

Taxa de respondedor clínico multidomínios (MDRI) e TC6M:

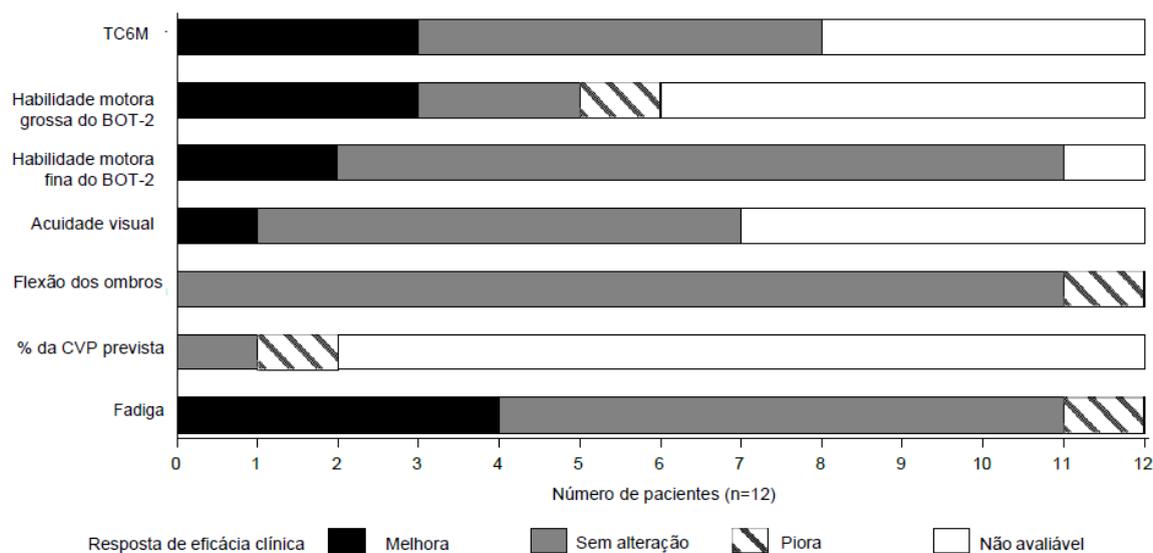
Os resultados da MDRI, análises pré-especificadas e post-hoc (6 domínios de MDRI mais domínio fadiga), foram positivos, com um aumento de +0,5 domínio ( $p=0,0527$ ) e +0,8 domínio ( $p=0,0433$ ) incluindo fadiga, respectivamente (teste t), indicativo de melhora clínica geral após 24 semanas de tratamento da MEPSEVII.

Para os 12 pacientes, as respostas de eficácia clínica em sete desfechos clínicos após 24 semanas de tratamento da MEPSEVII em contraposição às diferenças mínimas importantes pré-especificadas são mostradas na Figura 1.

Em relação ao TC6M, a distância aumentou do início do estudo até a semana 24 do tratamento em uma média dos mínimos quadrados ( $\pm EP$ ) de 20,8 m ( $\pm 16,75$  m) em nove pacientes que puderam ser avaliados no início do estudo e compareceram a pelo menos uma consulta após a consulta inicial. Seis pacientes tiveram resultados do TC6M na semana 24 do tratamento. Três desses seis (50%) atingiram a alteração pré-definida da DMI (alteração  $\geq 23$  m e  $\geq 10\%$  em relação aos valores de referência) na semana 24 do tratamento e tiveram melhoras significativas e constantes na caminhada de 65 metros, 80 metros e 83 metros.

O total dos dados clínicos, tanto geral quanto individual, mostrou melhora clínica ou estabilização em um ou mais domínios para a maioria dos pacientes, apesar da variabilidade significativa dos valores de referência nas manifestações da doença e na capacidade funcional.

**Figura 1. Análise de respondedores de eficácia clínica em contraposição às DMIs pré-definidas após 24 semanas do tratamento da MEPSEVII**



1. A novel Blind Start study design to investigate vestronidase alfa for mucopolysaccharidosis VII, an ultra-rare genetic disease. *Molecular genetics and metabolism*. Harmatz, P, Whitley, CB, Wang, RY, Bauer, M, Song, W, Haller, C, and Kakkis, E. 2018 *Mol Genet Metab*. 2018 Apr;123(4):488-494. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.006. Epub 2018 Feb 12.
2. Sustained efficacy and safety of vestronidase alfa (rhGUS) enzyme replacement therapy in patients with MPS VII. Wang, Raymond et al. *Mol Genet and Metab*, Volume 123, Issue 2, S144 -S145

Na ausência da semana 24 de tratamento, foi usada a semana 32 do tratamento para imputação. Na ausência da semana 32 de tratamento, foi usada a semana 16 do tratamento.

Pacientes não avaliáveis: não podem realizar o teste, com exceção da ausência de dados de TC6M após o início do estudo para 1 paciente, da CVP% prevista para 1 paciente e em

habilidade motora grossa do BOT-2 para 1 paciente.

Nenhum comprometimento significativo na flexão passiva dos ombros foi observado no início do estudo; a alteração observada não é considerada relevante para a progressão da MPS VII

### **Outras investigações**

O estudo UX003-CL201 (denominado Estudo 201) foi um estudo de exploração de dose, aberto e de braço único que incluiu três pacientes com MPS VII, com idades entre 5 anos e 25 anos. Após 120 semanas de exposição à alfavestronidase, um paciente demonstrou uma melhora de 21% na capacidade vital forçada (% CVF prevista) em relação ao início do estudo no teste de função pulmonar, além de uma melhora de 105 metros no TC6M. Outros dois pacientes com hepatosplenomegalia basal apresentaram redução no volume do fígado (24% e 53%) e no volume do baço (28% e 47%) após 36 semanas de tratamento.

O Estudo UX003-CL203 (denominado Estudo 203) é um estudo contínuo, aberto, sem controle e de braço único que incluiu oito pacientes com menos de 5 anos de idade para uma dose de 4 mg/kg de alfavestronidase a cada duas semanas durante um período de tratamento de 48 semanas e semanas adicionais durante o período de continuação opcional para avaliar a redução de GAGs na excreção urinária, velocidade de crescimento e hepatosplenomegalia.

O acesso expandido ao tratamento com MEPSEVII foi concedido a um paciente pediátrico com MPS VII que precisava de suporte ventilatório contínuo no início do tratamento e posteriormente foi capaz de tolerar 9 horas por dia sem ventilador após 164 semanas de tratamento com MEPSEVII.

### **Gravidez**

#### Resumo dos riscos

Não há dados disponíveis sobre o uso de MEPSEVII em mulheres grávidas para determinar o risco de desfecho de desenvolvimento adverso associado ao medicamento. Em estudos de reprodução animal, a alfavestronidase administrada por via intravenosa a ratas e coelhas grávidas durante o período de organogênese não demonstrou toxicidade materna ou desfecho de desenvolvimento adverso em doses que causam exposição sérica materna (AUC) de até 1,6 e 10 vezes, respectivamente para ratas e coelhas, a exposição à dose humana recomendada (*consulte Dados*).

O risco histórico estimado de defeitos congênitos maiores e abortos espontâneos da população indicada é desconhecido. Todas as gestações apresentam um risco histórico de defeito congênito, perda ou outros desfechos adversos. Na população geral dos EUA, o risco histórico estimado de defeitos congênitos maiores e abortos espontâneos em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respectivamente.

#### Resultados em animais

Em estudos de reprodução animal, a alfavestronidase administrada por via intravenosa a ratas (uma vez por semana) e coelhas (uma vez a cada 3 dias) grávidas durante o período de organogênese não demonstrou toxicidade materna ou desfechos de desenvolvimento adverso em doses de até 20 mg/kg. A dose de 20 mg/kg em ratos e coelhos proporciona aproximadamente 1,6 e 10 vezes a exposição humana (AUC) de 57,9 h\*µg/ml na dose de 4

mg/kg administrada uma vez a cada duas semanas, respectivamente.

### **Lactação**

Resumo dos riscos

Não há dados sobre a presença de alfavestronidase em leite humano ou animal, os efeitos sobre o lactente ou sobre a produção de leite. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica de MEPSEVII apresentada pela mãe e quaisquer possíveis efeitos adversos da alfavestronidase ou da condição materna subjacente sobre o lactente.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Grupo terapêutico: Outros produtos do trato alimentar e metabolismo – enzimas.

Código ATC: A16AB18 alfavestronidase.

### **Mecanismo de ação**

Mucopolissacaridose VII é um distúrbio lisossômico caracterizado pela deficiência de beta-glicosuronidase (GUS) que resulta no acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs) nas células do corpo todo, causando danos multissistêmicos a tecidos e órgãos. O início precoce do tratamento pode prevenir a progressão da doença e o dano irreversível devido ao acúmulo crônico de GAGs.

A alfavestronidase é uma forma recombinante de GUS humana e destina-se a fornecer enzima GUS exógena para absorção em lisossomos celulares e subsequente catabolismo de GAGs acumulados nos tecidos afetados.

### **Propriedades farmacodinâmicas**

Em todos os pacientes avaliados, o tratamento com MEPSEVII resultou na redução da excreção urinária de GAGs, incluindo sulfato de condroitina e sulfato de dermatana, que foi sustentada com tratamento continuado.

### **Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética da alfavestronidase foi avaliada em um total de 19 pacientes com MPS VII, incluindo 15 pacientes pediátricos e 4 adultos. A exposição sérica à alfavestronidase pareceu aumentar quase proporcionalmente de 1 mg/kg (0,25 vez a dose recomendada aprovada) para 2 mg/kg (0,5 vez a dose recomendada aprovada) e 4 mg/kg (a dose recomendada). Após uma administração repetida de 4 mg/kg a cada duas semanas, a média  $\pm$  desvio padrão da concentração máxima (C<sub>máx</sub>) foi de 20,0  $\pm$  8,1  $\mu$ g/ml (intervalo: 6,6 a 34,9  $\mu$ g/ml), e a média  $\pm$  desvio padrão da área sob a curva concentração-tempo, do tempo zero até a última concentração mensurável (AUC<sub>0-t</sub>) foi de 3440  $\pm$  1430  $\mu$ g\*min/ml (intervalo: 1130 a 5820  $\mu$ g\*min/ml). As concentrações de alfavestronidase em pacientes pediátricos com menos de 5 anos de idade foram similares às concentrações em crianças mais velhas e adultos.

### **Distribuição**

Após administração repetida de 4 mg/kg a cada duas semanas em pacientes com MPS VII, a média  $\pm$  desvio padrão do volume total de distribuição (V<sub>ss</sub>) foi de 260  $\pm$  130 ml/kg (intervalo: 97 a 598 ml/kg).

### Eliminação

Após administração repetida de 4 mg/kg a cada duas semanas em pacientes com MPS VII, a média  $\pm$  desvio padrão da depuração total (CL) foi de  $1,3 \pm 0,7$  ml/min/kg (intervalo: 0,6 a 3,3 ml/min/kg); a média  $\pm$  desvio padrão da meia-vida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) foi de  $155 \pm 37$  minutos (intervalo: 51 a 213 minutos). A variabilidade inter e intra-sujeito (coeficiente de variação) na depuração total (CL) foi de 59% e 13%, respectivamente

### Metabolismo

A alfavestronidase é uma enzima recombinante humana e, portanto, é eliminada por degradação proteolítica em pequenos peptídeos e aminoácidos.

### Excreção

Não foram conduzidos estudos de excreção em seres humanos. Não se espera eliminação da alfavestronidase por excreção renal ou fecal.

### Potencial imunogênico

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e da especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade para anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a sua metodologia, o manuseio das amostras, o momento da coleta das amostras, as medicações concomitantes e a doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos para alfavestronidase com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser enganosa.

Havia dados de imunogenicidade de 23 pacientes. Dezoito dos 23 pacientes (78%) desenvolveram anticorpos anti-alfavestronidase (ADA). Dez dos 18 (55,6%) pacientes positivos para ADA desenvolveram anticorpos neutralizantes (NAb) em pelo menos uma ocasião. Não há correlação entre o título de ADA e o desenvolvimento de NAb.

Seis pacientes sem tratamento prévio apresentaram títulos de ADA pré-existent no início do estudo. Os ADAs foram detectados em cinco desses seis pacientes pós-tratamento. Os títulos de ADA pós- tratamento foram os mesmos ou inferiores aos valores de título de ADA iniciais em dois pacientes, mas um desses dois pacientes resultou positivo para NAb. Os valores de título de ADA após o tratamento aumentaram 64 vezes em dois pacientes e 364 vezes no terceiro paciente.

A presença do título de ADA não parece afetar a redução no marcador farmacodinâmico, glicosaminoglicanos urinários (uGAGs), conforme avaliado em estudos clínicos

### Toxicologia não clínica

(Carcinogênese, mutagênese, insuficiência na fertilidade)

Os dados não clínicos não revelam riscos específicos para seres humanos em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única em ratos, toxicidade de administração repetida em camundongos e macacos jovens com MPS VII ou fertilidade e desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos.

Não foram realizados estudos de desenvolvimento pré e pós-natal.

Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem estudos de carcinogenicidade da alfavestronidase. Com base no mecanismo de ação, não se espera que o rhGUS seja tumorigênico.

Não há dados disponíveis referentes ao efeito da alfavestronidase sobre a fertilidade humana. Estudos da alfavestronidase em animais não indicam nenhum impacto da administração do MEPSEVII na fertilidade de homens e mulheres.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

NENHUMA

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Anafilaxia**

Foi relatada anafilaxia para MEPSEVII em 2 dos 20 pacientes no programa clínico [consulte Reações adversas (6.1)]. Essas reações ocorreram durante a infusão de MEPSEVII e foram observadas já na primeira dose de MEPSEVII administrada a um paciente. As manifestações incluíram desconforto respiratório, cianose, diminuição da saturação de oxigênio e hipotensão. Os dois pacientes com anafilaxia por MEPSEVII durante os estudos clínicos apresentaram uma ocorrência cada um e toleraram infusões subsequentes de MEPSEVII, sem recorrência.

A anafilaxia pode ser potencialmente letal. O MEPSEVII deve ser administrado sob a supervisão de um profissional de saúde com capacidade para lidar com anafilaxia. Os pacientes devem ser observados por 60 minutos após a administração do MEPSEVII. Se ocorrerem reações sistêmicas graves, incluindo anafilaxia, interrompa imediatamente a infusão de MEPSEVII e providencie tratamento médico apropriado. Antes da alta, informe os pacientes sobre os sinais e sintomas da anafilaxia e os instrua a procurar atendimento médico imediato se apresentarem sintomas. Considere os riscos e benefícios de readministrar MEPSEVII após anafilaxia.

##### **Compressão da medula espinhal/cervical**

A compressão da medula espinhal ou cervical é uma complicação conhecida e grave da MPS VII. Durante a terapia de reposição enzimática, pode ocorrer lesão à medula espinhal devido à melhora da mobilidade do pescoço e da coluna vertebral. Pacientes com MPS VII que estão recebendo o MEPSEVII devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de compressão da medula espinhal ou instabilidade do pescoço, incluindo dor no pescoço ou nas costas, fraqueza dos membros inferiores, alterações nos reflexos ou incontinência urinária e fecal. Deve-se procurar tratamento clínico apropriado imediatamente.

##### **Dieta com restrição de sódio**

Este produto medicinal contém 17.8 mg de sódio por frasco e é administrado em uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para infusão (consulte a seção 8 – Posologia e modo de usar). Isso deve ser levado em consideração durante a diluição do produto para pacientes com dieta restritiva de sódio ou com insuficiência cardíaca congestiva que precisem restringir o sódio e a ingestão total de água.

## **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas**

O MEPSEVII não tem nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS INTERAÇÕES**

### **Interação com outros produtos medicinais e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos sobre interações. A alfavestronidase é uma proteína humana recombinante e sua ação enzimática ocorre no interior do lisossomo; não se espera a interação com outros produtos medicinais

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Não congele.

Guarde em refrigerador (2 °C–8 °C).

Validade:

Frascos fechados: 36 meses

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde na embalagem original,**

**Após diluição: A estabilidade química e física em uso foi demonstrada por até 36 horas sob refrigeração a 2 °C–8 °C e por até 6 horas em temperatura ambiente de no máximo 25 °C (Consulte a seção 8 – Posologia e modo de usar).**

Do ponto de vista da segurança microbiológica, o produto diluído deve ser usado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento antes da utilização são de responsabilidade do usuário, mas normalmente não devem ser superiores a 36 horas a 2 °C–8 °C, seguido de até 6 horas em temperatura ambiente de no máximo 25 °C.

Solução incolor a levemente amarela

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O tratamento com o MEPSEVII deve ser supervisionado por um profissional de saúde experiente no tratamento de pacientes com MPS VII ou outros distúrbios metabólicos congênitos. A administração do MEPSEVII deve ser feita por um profissional de saúde devidamente treinado capaz de lidar com emergências clínicas.

**Exclusivamente para administração intravenosa.**

**Posologia em Adultos e Crianças**

A dose recomendada do MEPSEVII é de 4 mg/kg de peso corporal administrada por infusão intravenosa a cada duas semanas.

Para minimizar o risco de reações de hipersensibilidade, um medicamento anti-histamínico não sedativo com ou sem antipirético deve ser administrado 30 a 60 minutos antes do início da infusão (consulte a seção 5 – Advertências e precauções). A infusão deve ser evitada se o paciente tiver febre aguda ou doença respiratória na ocasião.

**Método de administração**

O volume total diluído da infusão deve ser administrado em aproximadamente 4 horas.

A velocidade da infusão deve ser o seguinte: na primeira hora, 2,5% do volume total será infundido, com o equilíbrio infundido nas três horas subsequentes. Qualquer espaço morto nas linhas deve ser levado em conta para garantir que 2,5% do volume total de infusão seja aplicado à corrente sanguínea do paciente durante a primeira hora de infusão. A menor velocidade de infusão utilizada a um paciente no programa de desenvolvimento clínico foi de 0,5 mL/hora durante a primeira hora.

Não lave a linha que contém MEPSEVII para evitar um *bolus* rápido de enzima infundida. Devido à baixa velocidade de infusão, pode-se adicionar mais solução salina através de uma linha separada (*piggyback* ou tubo em Y) para manter um fluxo intravenoso suficiente. Após a primeira hora, a velocidade de infusão pode ser aumentada para infundir o restante da solução ao longo de 3 horas, conforme a tolerância e de acordo com as velocidades de infusão recomendadas na Tabela 1.

A velocidade de infusão pode ser reduzida, a infusão pode ser temporariamente interrompida ou descontinuada na hipótese de reações de hipersensibilidade (consulte a seção 8 – Posologia e modo de usar).

Não administre o MEPSEVII com outros produtos na linha de infusão. A compatibilidade com outros produtos não foi avaliada.

**Instruções de preparo e administração:**

**Precauções específicas para descarte e manuseio.**

Cada frasco de MEPSEVII destina-se exclusivamente para uso único. O MEPSEVII deve ser diluído com uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para injeção usando a técnica de assepsia de acordo com as etapas descritas abaixo. A solução diluída deve ser administrada aos pacientes usando um kit de infusão com baixa ligação a proteína equipado com um filtro de 0,2 micron com baixa ligação a proteína.

1. Determine o número de frascos a diluir com base no peso efetivo do paciente e na dose recomendada de 4 mg/kg, usando os seguintes cálculos (a-b):
  - a. Dose total (mg) = Peso do paciente (kg) x 4 mg/kg (dose recomendada)
  - b. Número total de frascos = Dose total (mg) dividida por 10 mg/frasco

2. Arredonde para o próximo número de frascos inteiros, remova o número necessário de frascos (consulte a Tabela 1) da geladeira e aguarde que atinjam a temperatura ambiente. Não aqueça, agite ou submeta os frascos a micro-ondas.
  - a. Volume (mL) da dose calculada = Dose total (mg) dividida pela concentração de 2 mg/mL
  
3. Dilua a dose calculada a 1:1 usando um volume igual de solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para injeção para infusão intravenosa. O volume total de infusão é baseado no total de dose e volume do MEPSEVII (consulte a tabela 1). A dose 1:1 calculada acima, diluída na solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para injeção, deve ser acrescentada a uma nova bolsa de infusão vazia. A preparação da diluição deve ser feita à temperatura ambiente. Não lave a linha que contém MEPSEVII para evitar um bolus rápido de enzima infundida. Devido à possível baixa velocidade de infusão, pode-se adicionar mais solução salina através de uma linha separada (piggyback ou tubo em Y) para manter um fluxo intravenoso suficiente, a fim de evitar coagulação ou entupimento da linha.
  
4. Antes de retirar o MEPSEVII do frasco, inspecione visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração. A solução MEPSEVII deve variar de incolor a levemente amarela. Não use se a solução estiver descolorida ou se houver material particulado na solução.
  
5. Retire lentamente o MEPSEVII do número apropriado de frascos, tomando cuidado para evitar agitação excessiva e a presença de ar ou formação de espuma. Deve-se usar uma agulha suficientemente grande (calibre 18) para minimizar as bolhas na solução.
  
6. Adicione lentamente o MEPSEVII à bolsa de infusão, com cuidado para evitar agitação e assegurando o contato entre os líquidos sem gerar bolhas ou turbulência.
  
7. Balance suavemente a bolsa de infusão para assegurar uma distribuição adequada do MEPSEVII. Não agite a solução.

Qualquer medicamento ou resíduo não utilizado deve ser descartado de acordo com os requisitos locais.

Tabela 1. Velocidade de infusão recomendado por peso do paciente para administração do MEPSEVII na dose recomendada de 4 mg/kg

Faixas de peso do paciente (kg)	Faixa de dose de alfavestronidase (mg)	Volume total de Mepsevii® (mL)	Volume total a infundir em 4 horas * (mL)	Taxa de infusão na 1ª hora (mL/h)	Taxa de infusão nas 3 h subsequentes (mL/h)
3,5-5,9	14-23,6	10	20	0,5	6,5
6-8,4	24-33,6	15	30	0,8	9,8
8,5-10,9	34-43,6	20	40	1	13
11-13,4	44-53,6	25	50	1,3	16,3
13,5-15,9	54-63,6	30	60	1,5	19,5
16-18,4	64-73,6	35	70	1,8	22,8

18,5-20,9	74-83,6	40	80	2	26
21-23,4	84-93,6	45	90	2,3	29,3
23,5-25,9	94-103,6	50	100	2,5	32,5
26-28,4	104-113,6	55	110	2,8	35,8
28,5-30,9	114-123,6	60	120	3	39
31-33,4	124-133,6	65	130	3,3	42,3
33,5-35,9	134-143,6	70	140	3,5	45,5
36-38,4	144-153,6	75	150	3,8	48,8
38,5-40,9	154-163,6	80	160	4	52
41-43,4	164-173,6	85	170	4,3	55,3
43,5-45,9	174-183,6	90	180	4,5	58,5
46-48,4	184-193,6	95	190	4,8	61,8
48,5-50,9	194-203,6	100	200	5	65
51-53,4	204-213,6	105	210	5,3	68,3
53,5-55,9	214-223,6	110	220	5,5	71,5
56-58,4	224-233,6	115	230	5,8	74,8
58,5-60,9	234-243,6	120	240	6	78
61-63,4	244-253,6	125	250	6,3	81,3
63,5-65,9	254-263,6	130	260	6,5	84,5
66-68,4	264-273,6	135	270	6,8	87,8
68,5-70,9	274-283,6	140	280	7	91

### Incompatibilidades

Devido à ausência de estudos de compatibilidade, o MEPSEVII não deve ser misturado com outros medicamentos.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A avaliação das reações adversas foi baseada na exposição de 23 pacientes de 4 estudos clínicos, com idades entre 5 meses e 25 anos, que receberam MEPSEVII em doses de até 4 mg/kg uma vez a cada duas semanas por até 132 semanas. Dezenove pacientes tinham menos de 18 anos de idade.

As reações adversas mais comuns de 4 estudos clínicos em pacientes tratados com MEPSEVII foram reação anafilactoide (13%), urticária (13%), inchaço no local da infusão\* (13%), extravasamento no local da infusão (8,7%), prurido (8,7%), diarreia (8,7%) e erupção cutânea (8,7%). Não houve mortes nem descontinuação do tratamento devido a reações adversas com duração de tratamento de até 3 anos e 2 meses.

Lista tabulada de reações adversas

A Tabela 2 apresenta uma lista das reações adversas relatadas em 4 estudos clínicos em pacientes tratados com MEPSEVII.

As reações adversas são apresentadas por classe de sistema de órgãos, descritor e frequência. As frequências são definidas como muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e muito rara ( $< 1/10.000$ ).

**Tabela 2 Reações adversas relatadas em pacientes tratados com MEPSEVII**

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Descritor MedDRA	Frequência
Distúrbios do sistema imunológico	Reação anafilactoide	Muito comum
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Comum
Distúrbios dermatológicos e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea; Prurido	Comum Comum
Distúrbios gerais e reações no local de administração	Extravasamento no local da infusão;	Muito comum
	Inchaço no local da infusão (incluindo inchaço periférico)	Comum

*\* Foi incluída na frequência de inchaços no local da infusão, uma reação adversa de inchaço periférico, pois o evento foi classificado como relacionado ao cateter intravenoso.*

Descrição de outras reações adversas

#### Convulsão febril

Um paciente que estava recebendo uma dose de 4 mg/kg de MEPSEVII apresentou convulsão febril na infusão da semana 66, em 3 dias de vacinação contra difteria, tétano e coqueluche. A infusão foi interrompida, o paciente recebeu anticonvulsivantes, antipiréticos e antibióticos, e a convulsão febril foi resolvida. O paciente posteriormente foi exposto novamente ao medicamento sem recorrência e continuou em tratamento com o MEPSEVII. Esse evento foi avaliado como possivelmente relacionado ao MEPSEVII devido à associação temporal com a infusão.

#### *Imunogenicidade*

Consulte a seção 3. Potencial imunogênico

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal**

#### **10. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

Por favor, ver a Seção 2- RESULTADOS DE EFICÁCIA

**Uso geriátrico**

Os estudos clínicos de MEPSEVII não incluíram pacientes com 65 anos ou mais. Não se sabe se a resposta de pacientes idosos é diferente da resposta de pacientes mais jovens

**Uso pediátrico**

A segurança e a eficácia de MEPSEVII foram estabelecidas em pacientes pediátricos com menos de 18 anos (consulte a seção 9. Reações adversas e seção 2. Resultados de eficácia)

**11. SUPERDOSE**

Não foram relatados casos de superdosagem durante os estudos clínicos realizados.

**Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS**

**Registro MS: 1. 9271.0001-0**

**Farmacêutico Responsável:** Henrique Bastos A. Paulo

CRF-SP N.º 33885

**Registrado por:** UNO Healthcare Comércio de Medicamentos Ltda. Rua .Josefina. 3o. andar.,  
cj.314. Vila Progresso. Guarulhos

São Paulo, São Paulo CEP.:07093-080

CNPJ: 13.109.151/0001-24

Serviço de Atendimento ao Cliente

Telefone: 0800-.....

**Fabricado por:**

Rentschler Biopharma SE. Erwin-Rentschler-Strasse 21

88471 Laupheim Alemanha

**Importado e distribuído por:** UNO Healthcare Comércio de Medicamentos Ltda **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**