

Alfavestronidase no tratamento de mucopolissacaridose tipo VII

Fevereiro/2020



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Alfavestronidase no tratamento de mucopolissacaridose tipo VII

Brasília – DF

(2020)



2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	2
2.	RESUMO EXECUTIVO	2
3.	A DOENÇA.....	6
3.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	6
3.2	TRATAMENTO RECOMENDADO	9
4.	A TECNOLOGIA	11
5.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	15
5.1	EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE.....	15
5.2	BUSCA COMPLEMENTAR REALIZADA PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC	17
5.3	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	31
5.4	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	35
6.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	37
7.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	37
8.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	38
9.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	39
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
	ANEXO 1 APRESENTAÇÃO DETALHADA DAS PUBLICAÇÕES INCLUÍDAS NO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	42



1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 10/09/2019, pela Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda.[®] sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de alfavestronidase para indivíduos com diagnóstico confirmado de mucopolissacaridose tipo VII visando a avaliar a possibilidade de incorporação do medicamento ao Sistema Único de Saúde (SUS).

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: alfavestronidase¹ (Mepsevii[®])

Indicação: alfavestronidase está aprovada em adultos e crianças de todas as idades para o tratamento da mucopolissacaridose VII (também conhecida como Síndrome de Sly).

Demandante: Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda.[®]

Introdução: A mucopolissacaridose VII é um distúrbio de armazenamento lisossomal de origem genética causado pelo funcionamento inadequado da enzima beta-glicuronidase que desempenha papel essencial na degradação de glicosaminoglicanos específicos constituintes do tecido conjuntivo, especialmente sulfato de condroitina (SC), sulfato de dermatano (SD) e sulfato de heparano (SH). Do ponto de vista fisiopatológico, há um acúmulo desses substratos em tecidos e órgãos causando quadros clínicos variáveis com uma ampla gama de manifestações que envolvem anormalidades no sistema musculoesquelético, cardiovascular, respiratório e neurológico. A história natural da doença é pouco conhecida, mas os indivíduos podem apresentar deformidades esqueléticas, dificuldade de locomoção, problemas de coordenação motora global e fina, doenças valvares cardíacas e cardiomiopatias, dificuldades respiratórias, limitações cognitivas e retardo mental.

¹ Número DCB 11651. Denominação Comum Brasileira – alfavestronidase. Número CAS 1638194-78-1. Classificação biológico. Incluída pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 230, de 5 de junho de 2018.



Pergunta: “a alfavestronidase apresenta eficácia e segurança na terapia enzimática substitutiva (TES) para o tratamento de mucopolissacaridose VII (Síndrome de Sly)?”

Evidências científicas: A terapia de reposição enzimática com alfavestronidase foi relacionada a uma diminuição rápida e sustentada de glicosaminoglicanos na urina, o que, do ponto de vista farmacodinâmico, demonstra mecanismo de ação compatível com a fisiopatologia da doença. A eficácia do tratamento foi avaliada por meio de índice de respondedor multidomínios combinando seis desfechos clínicos relevantes no contexto de tratamento da doença. A variação média no índice de respondedor clínico multidomínio foi de +0,5 (DP \pm 0,8) após 24 semanas ($p=0,0527$), com diferença estatística entre as avaliações na linha de base e após 24 semanas (interindividual). A variação média no índice de respondedor clínico multidomínio incluindo escore total de fadiga foi de +0,8 (DP \pm 0,94) ($p=0,01$) após 24 semanas. Essas variações positivas demonstram uma melhora global nos seis domínios avaliados. De forma mais específica, a eficácia da terapia de reposição enzimática se demonstra por aumento clinicamente significativo e progressivo na distância percorrida em teste de 6 metros de caminhada, melhoria da função pulmonar expressa por aumento de 21% em teste de capacidade vital forçada em um dos participantes e diminuição da frequência de uso de suporte respiratório em alguns dos participantes dos estudos. Em alguns dos participantes dos estudos observou-se melhora clinicamente significativa em escores de fadiga, com relatos de aumento de frequência escolar e de normalização de hábitos alimentares.

Avaliação econômica: O demandante apresentou um estudo de custo por desfecho em que apresenta as razões entre as variações médias no índice de respondedor clínico multidomínio (+0,5) e no índice de respondedor clínico multidomínio incluindo escore total de fadiga de (+0,8) após 24 semanas de tratamento e o custo do tratamento com alfavestronidase. Não foram apresentados modelos econômicos, assim como não foram considerados os impactos da utilização de alfavestronidase em desfechos e nos custos de saúde considerando a história natural da mucopolissacaridose tipo VII. Assim foram obtidas razões de R\$ 3.141.796,90 por unidade de benefício terapêutico ganho e de R\$ 1.963.623,06 por unidade de benefício terapêutico ganho incluindo modificação em escore de fadiga. Entretanto como o demandante não apresenta modelo econômico não fica claro se essas razões representariam as de custo-efetividade incremental.



Avaliação de Impacto Orçamentário: O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário com horizonte temporal de 5 anos na perspectiva do SUS. Para estimar o quantitativo de indivíduos elegíveis a receber o tratamento, o demandante partiu de informações epidemiológicas advindas de estudo realizado no Brasil. Assim fazendo projetou um número de indivíduos elegíveis que variou entre 28 em 2020 até 31 em 2024. Os custos considerados foram os de aquisição do medicamento somente. Dessa forma, foi calculado um impacto orçamentário para cinco anos de R\$ 467 milhões, com previsões de gastos médios anuais de 93 milhões de reais. No modelo considera-se uma difusão no sistema de saúde brasileiro que se inicia com 80% e vai até 95% em 2024.

Experiência internacional: O medicamento não foi avaliado pelas principais agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais. Não foram identificadas, por meio de monitoramento do horizonte tecnológico, outras tecnologias substitutivas à terapia de reposição enzimática com alfavestronidase para mucopolissacaridose tipo VII.

Consideração final: Considerando-se a característica progressiva da doença, demonstrou-se a eficácia da terapia de reposição enzimática com alfavestronidase pela melhoria clinicamente significativa e progressiva (>23 metros e 10% de incremento em relação à linha de base) registrada para alguns dos participantes dos estudos no teste de caminhada de 6 minutos, pela melhoria na função pulmonar de alguns participantes, incluindo uma melhora de 21% no teste de capacidade vital forçada e também caso de diminuição da frequência de utilização suporte respiratório após 164 semanas de tratamento. Alguns dos participantes dos estudos apresentaram uma melhoria na coordenação motora global em relação à linha de base. Do ponto de vista farmacodinâmico, a diminuição rápida e sustentada de condroitina e dermatan sulfato na urina é uma informação complementar que reforça a atividade da enzima, embora ainda seja necessário estabelecer a correlação desse desfecho bioquímico com desfechos clínicos relevantes para a doença. O medicamento é seguro e as reações anafilactóides registradas em alguns casos podem ser evitadas pelo controle do tempo de infusão e utilização de medicamentos adequados.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do plenário presentes na 85ª reunião ordinária, no dia 04 de fevereiro de 2020, indicaram que o tema seja submetido à consulta



pública com recomendação preliminar de não incorporação ao SUS de alfavestronidase para mucopolissacaridose tipo VII. Considerou-se que o tempo de mercado e a experiência clínica com o medicamento ainda são incipientes e o impacto orçamentário associado à terapia de reposição enzimática com alfavestronidase é relevante da ordem de 3 milhões de reais por paciente por ano.



3. A DOENÇA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A mucopolissacaridose VII, também conhecida como Síndrome de Sly é um distúrbio de armazenamento lisossomal de origem genética, autossômico, recessivo, extremamente raro, cronicamente debilitante e com risco de vida (GUFFON, FROISSART, FOUILHOX, 2019; HARMATZ *et al.*, 2018). 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 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 conseqüente dano celular e disfunção orgânica (GUFFON, FROISSART, FOUILHOX, 2019; MCCAFFERTY, SCOTT, 2019). A heterogeneidade nas mutações desse gene contribui para a extensa variabilidade clínica entre os pacientes com MPS VII (KHAN *et al.*, 2016; TOMATSU *et al.*, 2009). 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.

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, são escassas as avaliações mais precisas da frequência e das características clínicas da doença. 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 (MONTAÑO *et al.*, 2016). A apresentação clínica e a progressão da doença na MPS VII apresentam ampla variação, indo desde a hidropsia fetal letal até formas benignas em adolescentes ou adultos com cifose torácica. As principais características são baixa estatura, macrocefalia, fácies grosseiras, pescoço curto, opacidades da córnea, *pectus carinatum*, cifose, escoliose, hepatomegalia, esplenomegalia, hérnia umbilical, hérnia inguinal, disostose múltipla, hipoplasia do processo odontóide, hipertricose, displasia acetabular, articulações contraídas, atraso no desenvolvimento neuromotor e hidrocefalia; infecções respiratórias são comuns (SUAREZ-GUERRERO *et al.*, 2016).



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. Além destes sinais e sintomas, podem ser citados (MONTAÑO *et al.*, 2016): 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* (63%) e *talipes equinovarus* (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*, 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.

A expectativa de vida é reduzida como resultado de infecções frequentes do trato respiratório superior, complicações neurodegenerativas e anormalidades do trato gastrointestinal (NATIONAL ORGANIZATION OF RARE DISORDERS, 2019). Aproximadamente 42% dos portadores de MPS VII morrem até 35 anos (ZIELONKA *et al.*, 2017). 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 (PÉNTEK *et al.*, 2016).

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 (GUFFON, FROISSART, FOUILHOUX, 2019). 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 (Albuquerque et al., 2010). Estudos de granulócitos podem revelar inclusões metacromáticas grosseiras nesses pacientes. Os diagnósticos ocorrem 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 amostras de vilosidades coriônicas para medir a atividade da beta-glicuronidase, ou ainda por meio de testes genéticos moleculares para mutações no gene GUSB.

As prevalências de MPS VII, em número de casos para cada 100.000 nascidos vivos, foram relatadas como 0,05 na Austrália, 0,24 na Holanda, 0,29 na Colúmbia Britânica (Canadá) e 0,02 na República Tcheca (KINGMA *et al.*, 2015). Montano et al (2016) referem que a frequência da MPS VII seja estimada entre 1:300.000 a 1:2.000.000 de 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. Harmatz *et al.*, (2018) estimaram que a incidência global de MPS VII seja inferior a 200 pacientes-ano. 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 referentes à 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. Na República Checa, entre 1975-2008, foram identificados 119 indivíduos com MPS, sendo 1% com MPS VII, com uma incidência de 0,02 casos por 100.000 nascidos vivos. Nos EUA, entre 1995 e 2005, Puckett e colaboradores (2017) descreveram uma incidência de MPS VII de 0,05 para 100.000 nascidos vivos. No site da *National Organization of Rare Disorders* refere-se que menos de 100 casos de MPS VII encontram-se relatados nos EUA. 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 (POORTHUIS *et al.*, 1999). No Brasil, uma recente publicação da Sociedade Brasileira de Genética (2019) apresentou um estudo em que se avaliaram casos de doenças do armazenamento lisossomal entre 1982 e 2017, identificando-se 22 casos confirmados de MPS tipo VII neste período de 15 anos (POSWAR



et al., 2019). Giugliani e colaboradores (2017) estimaram que a incidência de MPS VII no Brasil é de 0,026 casos em cada 100.000 nascidos vivos.

3.2 Tratamento recomendado

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 (VALAYANNOPOULOS, WIJBURG, 2011). 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 a realização precoce, 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 (POSWAR *et al.*, 2019). 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 sobrevivência são semelhantes às das crianças não tratadas. 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. Antes do surgimento da alfavestronidase, as únicas opções de tratamento para a MPS VII consistiam em terapia de suporte e tratamento sintomático melhorar a qualidade de vida. Entre tais alternativas, as mais comuns são as cirurgias (reparo da hérnia, prótese de quadril e fusão cervical), antibióticos e fisioterapia, entre outros. Alfavestronidase está indicada para o tratamento de MPS VII em pacientes de todas as idades, sendo que o efeito do alfavestronidase sobre as manifestações no sistema nervoso central ainda não foi estabelecido.



4. A TECNOLOGIA

Alfavestronidase é uma forma recombinante de beta-glicuronidase (rhGUS) humana e destina-se a fornecer a enzima GUS exógena para absorção em lisossomos celulares e subsequente catabolismo de glicosaminoglicanos (GAGs) acumulados nos tecidos afetados. Alfavestronidase é produzida em cultura celular de ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante e sua ação enzimática ocorre no interior do lisossomo.

Tipo: medicamento biológico (forma recombinante de beta-glicuronidase (rhGUS) humana).

Nome do princípio ativo: alfavestronidase (enzima para reposição).

Nome comercial: Mepsevii®.

Forma farmacêutica e apresentação: Solução injetável para administração por via endovenosa/intravenosa em frasco ampola de 5 mL com 10 mg de alfavestronidase.

Excipientes: cloreto de sódio; fosfato de sódio monobásico di-hidratado; histidina; polissorbato 80, água para injetáveis.

Via de administração: endovenosa/intravenosa.

Fabricante: Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda.®

Detentor do registro: Uno Healthcare Comercio de Medicamentos Ltda. ®

Data da demanda: 10/09/2019.

Registro na ANVISA: Sim (192710001). Validade: 10/2023.



Indicação aprovada na ANVISA: está aprovado em adultos e crianças de todas as idades para o tratamento da mucopolissacaridose VII (também conhecida como Síndrome de Sly)².

Indicação proposta pelo demandante: tratamento de adultos e crianças de todas as idades com diagnóstico definitivo de mucopolissacaridose VII (Síndrome de Sly).

Posologia e forma de administração: segundo o demandante 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.

Patente: ainda não foi publicado pedido de patente no Brasil.

Tempo de tratamento: O tempo de tratamento é para toda a vida, exceto se houver razões de natureza médica para descontinuar a administração de alfavestronidase.

Contraindicações: Segundo bula submetida pelo demandante não há contraindicações ao medicamento³.

Advertências e precauções: Anafilaxia: foi relatada anafilaxia para MEPSEVII® em 2 dos 20 pacientes no programa clínico. Essas reações ocorreram durante a infusão do medicamento e foram observadas já na primeira dose administrada a um paciente. As manifestações incluíram desconforto respiratório, cianose, diminuição da saturação de oxigênio e hipotensão. Os dois pacientes com anafilaxia durante os estudos clínicos apresentaram uma ocorrência cada um e toleraram infusões subsequentes, sem recorrência. A anafilaxia pode ser letal. O medicamento 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. Se ocorrerem reações sistêmicas graves, incluindo anafilaxia, a infusão deve ser interrompida e tratamento médico apropriado providenciado. Antes da alta, deve-se informar aos pacientes sobre os sinais e sintomas da anafilaxia e instruí-los a procurar atendimento médico imediato se apresentarem sintomas. Devem ser considerados os riscos e benefícios de se administrar o

² Informações constantes na bula do produto submetida pelo fabricante.

³ Segundo bula constante no processo 25000.151908/2019-20.



medicamento após anafilaxia. **Compressão da medula espinhal/cervical:** compressão da medula espinhal ou cervical é uma complicação conhecida e grave da MPS VII. Durante a terapia de reposição enzimática, pode ocorrer lesão na medula espinhal devido à melhora da mobilidade do pescoço e da coluna vertebral. Pacientes com MPS VII que estão recebendo o medicamento 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. 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.

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 em 4 estudos clínicos foram reação anafilactóide (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. As reações adversas são apresentadas por frequência⁴: reação anafilactóide (muito comum); diarreia (comum); erupção cutânea e prurido (comuns); extravasamento no local da infusão (muito comum) e inchaço no local da infusão (comum). **Descrição de outras reações adversas:** convulsão febril: um paciente que estava recebendo uma dose de 4 mg/kg 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. Esse evento foi avaliado como possivelmente relacionado ao medicamento devido à associação temporal com a infusão. **Imunogenicidade:** tal como

⁴ 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 ($< 1/10.000$).



acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. **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. **Uso geriátrico:** os estudos clínicos 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 foram estabelecidas em pacientes pediátricos com menos de 18 anos.



Quadro 1 – Preço proposto para incorporação

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação por frasco-ampola	Preço Fábrica (PF com ICMS 18%). Não há incidência de CAP ou isenção de ICMS (14/11/19)	Preço praticado em compras públicas para alfavestronidase, concentração 2 mg/ml, forma farmacêutica solução injetável, (registro do média ponderada encontrada no Banco de Preços em Saúde). Acesso em dezembro de 2019.⁵
Frasco-ampola de 5 mL contendo solução para injeção endovenosa com 10 mg de alfavestronidase (2 mg/mL)	R\$ 6.269,55	R\$ 11.218,06	R\$ 7.926,10

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

5.1 Evidências apresentadas pelo demandante

A empresa apresentou as evidências científicas a respeito da utilização de alfavestronidase em mucopolissacaridose VII na forma de parecer técnico-científico elaborado segundo orientação metodológica constante em manual do Ministério da Saúde⁶. Utilizou-se a estratégia PICO para definir os elementos que comporiam a pergunta de pesquisa (**Tabela 1**). Indicaram-se o problema de saúde ao qual se aplica o parecer (população de interesse), a tecnologia em avaliação (terapêutica – medicamento), o comparador e os desfechos em saúde de interesse.

Tabela 1 – Descrição dos elementos utilizados pelo demandante para construção da pergunta de pesquisa

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

⁵ Foram também consultados bancos de registros de preços dos Estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Rio Grande do Sul e Paraná, mas nenhum registro foi encontrado.

⁶ Disponível em http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_parecer_tecnico.pdf



Depreende-se pela avaliação do parecer técnico-científico que a pergunta de pesquisa apresentada pelo demandante foi a seguinte: *“a alfavestronidase apresenta eficácia e segurança na terapia enzimática substitutiva (TES) para o tratamento de mucopolissacaridose VII (Síndrome de Sly)?”*

O demandante apresentou a seguinte metodologia para a elaboração do parecer técnico-científico: a) os tipos de estudos avaliados seriam randomizados e controlados com desenho paralelo avaliando a terapia de reposição enzimática com alfavestronidase em comparação com placebo; b) os tipos de participantes nos estudos seriam pacientes com mucopolissacaridose VII; c) declarou os seguintes critérios de inclusão: estudos clínicos randomizados envolvendo pacientes com MPS VII em tratamento com uso de alfavestronidase e d) os seguintes critérios de exclusão: publicações relativas à doença isolada ou em combinações com outras mucopolissacaridoses.

Foi realizada busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed (*United States National Library of Medicine*), BIREME e Elsevier/Clinical Key. Foram também observadas as referências bibliográficas citadas nos artigos selecionados. Não foram relatados o período em que se realizou a busca, a possível aplicação de filtros ou de restrições relativas ao idioma das publicações recuperadas.

Foi apresentada uma estratégia de busca utilizando-se termos provenientes do tesauro Mesh, sem a utilização de termos livres. Depreende-se que essa estratégia foi utilizada para todas as bases de dados pesquisadas. A seguinte estratégia de busca foi apresentada no parecer: *((“vestronidase”[All Fields] OR “vestronidase vjvk”[All Fields]) OR “vestronidase”[All Fields]) OR “vestronidase usan”[All Fields]*. Foram utilizados somente termos relativos à intervenção (alfavestronidase).

O processo de seleção de estudos foi registrado na forma de fluxogramas a busca (**Figura 1**). Foram recuperados ao total 14 estudos dos quais 3 foram selecionados para leitura integral e, por fim, 1 selecionado para inclusão no PTC. Paralelamente o demandante também incluiu outros seis estudos, um de extensão com resultado de análise interina para nove participantes do estudo clínico pivotal de fase III; um estudo de revisão narrativa; um estudo de fases I/II; um estudo de fase II e dois estudos com relatos de caso. Não há menção à avaliação de qualidade dos estudos avaliados.

Declarou-se que os seguintes desfechos clínicos seriam avaliados: porcentagem de mudança na excreção de glicosaminoglicano urinário (uGAG) da linha de base inicial (dermatan



sulfato) após 24 semanas de tratamento; índice de resposta multidomínio (escore MDRI- *Multi-Domain Responde/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 e proporção de eventos adversos.

O estudo incluído pelo demandante é um estudo clínico randomizado de fase III (HARMATZ *et al.*, 2018). O estudo foi descrito textualmente e suas principais características foram apresentadas em tabela. Além disso, como já mencionado, foram incluídos outros seis estudos: o estudo de extensão de Wang e colaboradores (2018); uma revisão narrativa de McCafferty e Scott (2019); um estudo de fase I/II de Coker e colaboradores (2016), um estudo de fase II de Ali e colaboradores (2018) e dois relatos de casos (uso compassivo) (LAU *et al.*, 2016 e FOX *et al.*, 2015). Os resultados desses estudos serão apresentados e discutidos após a seção em que se apresenta a busca complementar realizada pela Secretaria Executiva da Conitec.

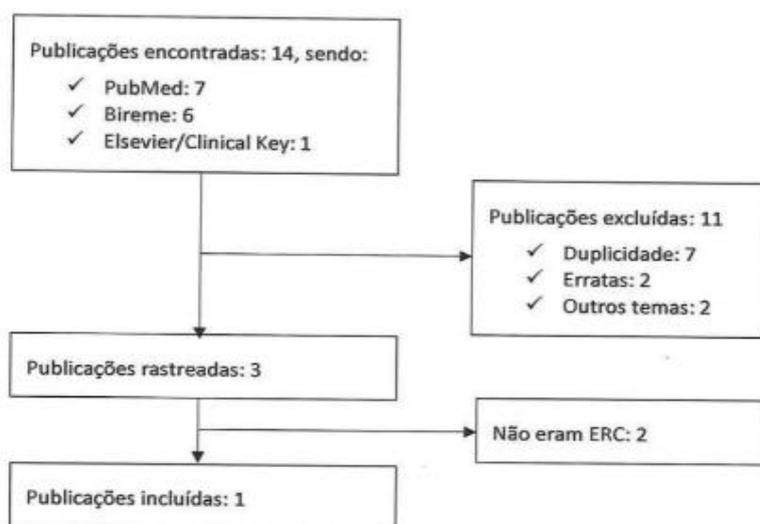


Figura 1 – Fluxograma de seleção de estudos elaborado pelo demandante.

5.2 Busca complementar realizada pela secretaria executiva da Conitec

A Secretaria Executiva da Conitec realizou nova busca de acordo com PICO submetido pelo demandante com o intuito de atualizá-la.

Considerando a pergunta de pesquisa submetida pelo demandante, para a elaboração das estratégias de busca foram consultados os tesauros Mesh, Emtree e DeCS e também



incluídos termos livres extraídos de estudos indexados sobre o tema. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: Pubmed; Embase®; Cochrane e LILACS. Além disso foram conduzidas pesquisas nas bases Clinicaltrials e sítios eletrônicos de registros de reações adversas e alertas dos governos da Austrália, Reino Unido e Norte-Americano (FDA).

As estratégias de busca, as bases nas quais foram utilizadas, as datas nas quais foram conduzidas e os documentos recuperados são apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Bases e estratégias utilizadas nas buscas conduzidas pela Secretaria Executiva da CONITEC

Base	Estratégia de busca	Data da pesquisa e filtros	Documentos recuperados
Pubmed	("Mucopolysaccharidosis VII"[Mesh] or "mucopolysaccharidosis VII" or "mucopolysaccharidosis 7" or "sly syndrome" or "Sly Disease" or "mucopolysaccharidosis type 7" or "mucopolysaccharidosis type VII" or "MPS 7" or "MPS7" or "MPS VII" or "beta-glucuronidase deficiency" or "deficiency of beta-glucuronidase" or "GUSB deficiency" or "GUS deficiency" or "MPS disorder, type VII" or Sly or "MPS VII - Sly syndrome" or "MPS VII - Mucopolysaccharidosis VII" or "Mucopolysaccharidosis, MPS-VII") and ("vestronidase alfa" [Supplementary Concept] or UX003 or "Recombinant Human Betaglucuronidase" or "recombinant human beta-glucuronidase" or "recombinant beta-glucuronidase" or "Recombinant Betaglucuronidase" or "vestronidase alfa" or rhGUS or Mepsevii or "Vestronidase Alfa-Vjbc" or "BLA 761047")	13/12/2019. Sem filtros	13
Embase	('mucopolysaccharidosis type 7'/exp OR 'mucopolysaccharidosis vii' OR 'mucopolysaccharidosis 7' OR 'sly syndrome' OR 'sly disease' OR 'mucopolysaccharidosis type 7' OR 'mucopolysaccharidosis type vii' OR 'mps 7' OR 'mps7' OR 'mps vii' OR 'beta-glucuronidase deficiency' OR 'deficiency of beta-glucuronidase' OR 'gusb deficiency' OR 'gus deficiency' OR 'mps disorder, type vii' OR sly OR 'mps vii - sly syndrome' OR 'mps vii - mucopolysaccharidosis vii' OR 'mucopolysaccharidosis, mps-vii') AND ('recombinant beta glucuronidase'/exp OR 'vestronidase alfa'/exp OR ux003 OR 'recombinant human betaglucuronidase' OR 'recombinant human beta-glucuronidase' OR 'recombinant betaglucuronidase' OR rhgus OR mepsevii OR 'vestronidase alfa-vjbc' OR 'bla 761047')	13/12/2019. Sem filtros	35
Cochrane (revisões sistemáticas)	"mucopolysaccharidosis type 7"	13/12/2019. Sem filtros	zero
LILACS	(Mucopolysaccharidosis VII or mucopolissacaridose VII or Mucopolisacaridosis VII or "síndrome de sly" or "sly syndrome") and alfavestronidase	13/12/2019. Título, resumo, assunto	zero



ClinicalTrials (mucopolissacaridose VII)	Mucopolysaccharidosis VII	13/12/2019. Sem filtros	12
ClinicalTrials (alfavestronidase)	vestronidase alfa or UX003 or Mepsevii or Vestronidase Alfa-Vjvk	13/12/2019. Sem filtros	7
Australia. <i>Monitoring communications</i> https://www.tga.gov.au/monitoring-communications	Vestronidase alfa	13/12/2019	zero
Reino Unido. <i>Vigilance, safety alerts and guidance</i> https://www.gov.uk/topic/medicines-medical-devices-blood/vigilance-safety-alerts	Vestronidase alfa	13/12/2019	zero
Norte-Americano (FDA). <i>The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program</i> https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm	Vestronidase alfa	13/12/2019	zero

Os critérios utilizados para a seleção dos estudos foram: **(1)** estudos clínicos em que se incluíssem indivíduos com mucopolissacaridose VII e se avaliasse o efeito de alfavestronidase em desfechos de eficácia e efetividade; **(2)** estudos em que se avaliasse a segurança de tratamento com alfavestronidase em indivíduos com mucopolissacaridose VII. Os documentos foram selecionados de acordo com esses critérios e o processo foi registrado em fluxograma de seleção (**Figura 2**).

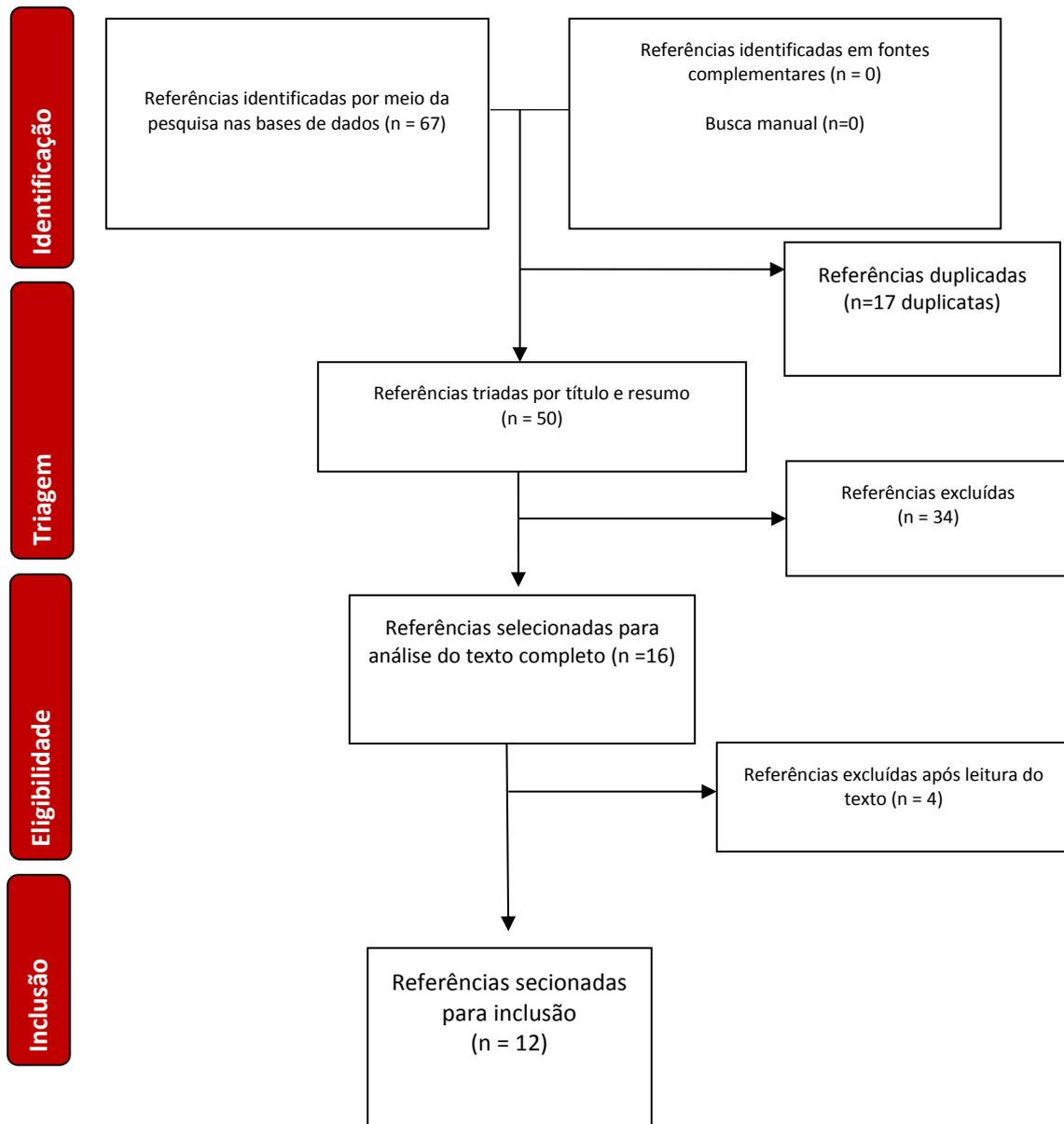


Figura 2 – Fluxograma de seleção de estudos

Pela nova busca recuperaram-se **todos os estudos clínicos** incluídos e avaliados pelo demandante além de outros cujos resultados serão apresentados em conjunto a seguir. Entre os estudos avaliados foram selecionadas 12 publicações para inclusão nesse parecer, as quais foram sistematizadas, quando possível, por desfecho, apresentados a seguir. Além disso, essas 12 publicações são rapidamente apresentadas a seguir e de forma detalhada no **ANEXO 1**.



A evidência sobre a eficácia da terapia de reposição enzimática com alfavestronidase em mucopolissacaridose tipo VII se baseia nos seguintes estudos: um estudo clínico de fase III, randomizado, controlado por placebo (intraindividual), com *cross-over* (início cego – *blind start*) e duração de 48 semanas (HARMATZ *et al.*, 2018 - NCT02230566) envolvendo 12 crianças e adultos com idades entre 8 e 25 anos e em sua maioria caucasianos; três estudos relacionados, dos quais um de extensão aberto (NCT02432144) com duração de 144 semanas; uma análise interina (HALLER *et al.*, 2018) e uma avaliação individualizada dos participantes do citado estudo de Harmatz e colaboradores (2018) (HALLER *et al.*, 2019); um estudo clínico de fase 2, aberto, de braço único com duração de 48 semanas envolvendo 8 crianças de até 5 anos de idade de ambos os sexos (NCT02418455); um estudo clínico de fases 1/2, aberto, de escalonamento de doses, com tempo de acompanhamento de 36 semanas envolvendo três participantes com idades de 5, 9 e 25 anos de ambos os sexos, dos quais dois caucasianos e um asiático (JONES *et al.*, 2015), um estudo relacionado de seguimento desses participantes por até 144 semanas (COKER *et al.*, 2016) e cinco relatos de casos envolvendo lactentes, crianças e adolescentes com idades entre 4 meses e 12 anos no início do tratamento de ambos os sexos (FOX *et al.*, 2014; LAU *et al.*, 2015-A; LAU *et al.*, 2015-B; KARAOGLU *et al.* 2016; LEVADE *et al.*, 2019). Os estudos foram realizados ou envolveram participantes dos Estados Unidos, Reino Unido, Turquia, Espanha, Portugal, Brasil, México e França.

Na linha de base os três participantes do estudo de fase 1/2 apresentavam níveis de glicosaminoglicanos urinários pelo menos duas vezes acima da normalidade para a idade. Dois tinham histórico de hidropsia fetal, todos apresentavam atraso cognitivo (sem especificação da severidade), um deles com histórico de apneia do sono e necessidade de ventilação mecânica, mas todos relatavam dificuldade respiratória e foram diagnosticados com hepatoesplenomegalia. Em relação ao sistema musculoesquelético todos apresentavam problemas nas articulações, um deles escoliose e todos manifestavam problemas de mobilidade, inclusive com necessidade de uso de aparelhos de locomoção ou cadeira de rodas. Um deles foi submetido a artroplastia total de quadril entre as semanas 36 e 84 do estudo. Um deles apresentava cardiopatia e outro opacificação corneana. Os participantes nesse estudo receberam doses escalonadas por via endovenosa (infusão) que variaram entre 1 mg/Kg até 4 mg/Kg a cada 15 dias até a semana 36 e depois continuaram com 4 mg/Kg a cada 15 dias entre a 38ª e a 144ª semanas.



Na linha de base, entre os 12 participantes do estudo de fase 3, nove apresentaram resultado de teste de atividade enzimática abaixo da faixa de normalidade e três não apresentaram resultados. Os níveis de glicosaminoglicanos na urina eram três vezes superiores aos parâmetros de normalidade em pelo menos 7 deles. Relatou-se histórico de hidropsia fetal para dois participantes e todos apresentaram atraso cognitivo (sem especificação da severidade). Cinco foram diagnosticados com apneia do sono, asma ou dificuldade respiratória. Havia registro de hepatoesplenomegalia em sete. Foram registrados problemas musculoesqueléticos em todos os participantes, particularmente escoliose, dor ou contratura das articulações, anormalidades na coluna vertebral e alguns deles necessitavam de aparelhos para locomoção ou utilizavam cadeiras de rodas. A maioria apresentava problema cardíacos e opacificação corneana com prejuízo da acuidade visual. Os participantes nesse estudo receberam doses por via endovenosa (infusão) de 4 mg/Kg a cada 15 dias durante todo o estudo e na fase de extensão.

Informações detalhadas sobre as características clínicas dos participantes do estudo de fase 2 com crianças abaixo de cinco anos (NCT02418455) não foram recuperadas, mas em pacientes nessa faixa etária a amplitude e os tipos de problemas clínicos podem ser diferentes dos achados em adultos, incluindo maior frequência de edema e ascite, problemas cardíacos e outras manifestações severas. Nos casos clínicos incluídos nesse parecer em que se relata a utilização de alfavestronidase em lactentes e crianças abaixo de cinco anos, as manifestações clínicas mais frequentes foram disostose múltipla, hidropsia fetal não imune, linfedema, ascite, hepatomegalia e problemas cardiovasculares severos.

APRESENTAÇÃO E DESCRIÇÃO DOS DESFECHOS DE EFICÁCIA RELACIONADOS À TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA COM ALFAVESTRONIDASE

1. Desfecho: variação na concentração de glicosaminoglicanos na urina:

Desfecho bioquímico intermediário, para o qual não há atualmente correlação formal estabelecida com outros desfechos clínicos relevantes para mucopolissacaridose tipo VII. Entretanto, a utilização desse desfecho tem como pressuposto, entre outras informações



provenientes de estudos pré-clínicos, a avaliação da variação de glicosaminoglicanos na urina de indivíduos diagnosticados com mucopolissacaridose tipos I, II e VI em tratamento com terapia de reposição enzimática em estudos clínicos controlados de fase 3. Dessa forma, demonstrou-se que há uma relação direta entre a severidade dessas doenças, desfechos clínicos relevantes e os níveis de glicosaminoglicanos na urina. Estabeleceu-se também a sensibilidade desse marcador bioquímico na avaliação de relações dose-resposta e da sustentabilidade do efeito da terapia de reposição enzimática ao longo do tempo. Sugeriu-se, pela avaliação sistemática dessas informações, que reduções maiores que 50% nos níveis urinários de glicosaminoglicanos estão associadas a mudanças clinicamente significativas em desfechos relevantes no contexto de tratamento dessas três doenças. Pela experiência clínica acumulada com utilização de terapia de reposição enzimática em mucopolissacaridose I, II, IV-A e VI, citando-se o exemplo de laronidase que vem sendo utilizada há mais de 10 anos, sugeriu-se que reduções nos níveis urinários de glicosaminoglicanos puderam ser correlacionadas com mudanças clinicamente significativas na mobilidade, função pulmonar, rigidez articular, entre outros desfechos relevantes.

Em todos os estudos avaliados nesse parecer registraram-se diminuições estatisticamente significativas (intrapaciente) nos níveis de dermatan sulfato e condroitin sulfato para todos os pacientes após o início do tratamento com alfavestronidase. No maior estudo de fase 3 a variação média da porcentagem de sulfato de dermatan na urina foi de -64,8% (IC 95% -69,66 a -59,98) (com diferença estatística para todos os indivíduos; $p < 0,0001$, método dos mínimos quadrados) após 24 semanas. Nesse estudo, a variação média da porcentagem de condroitin sulfato na urina foi de -70,6% (com diferença estatística para todos os indivíduos; $p < 0,0001$, método dos mínimos quadrados) após 24 semanas. Efeitos na variação de glicosaminoglicanos na urina com essa magnitude puderam ser observados a partir da segunda semana de tratamento para todos os pacientes e foram sustentados por 48 semanas na fase de seguimento (HARMATZ *et al.*, 2018 - NCT02230566). Esse efeito foi mantido até a 144ª semana (3 anos) de tratamento com alfavestronidase, quando terminou o estudo de extensão. Observou-se uma diminuição sustentada na porcentagem de dermatan sulfato na urina entre a semana 0 e a semana 144. O número de participantes na semana 0 foi de 12 e na semana 144 de 4 participantes (variação de -64 na semana 24 e de -91,6 na semana 144) (NCT02432144, 2019).

As magnitudes dos efeitos foram semelhantes nos estudos menores e nos relatos de caso. No estudo de Jones e colaboradores (2015) registraram-se variações na porcentagem de



dermatan sulfato na urina entre a linha de base a semana 36 da ordem de -63,5 (DP \pm 6,8) quando a dose de 4 mg/Kg foi utilizada. Para condroitin sulfato essa variação foi de -60,7 (DP \pm 7,2) entre a linha de base e a 36ª semana. As reduções de dermatan sulfato foram sustentadas registrando-se porcentagens de 60%; 61,5% e 74,3% nas semanas 109; 108 e 97 para os três participantes. Nesse estudo registraram-se também reduções na concentração plasmática desses substratos (Coker *et al.*, 2016). O efeito foi observado também em crianças de até cinco anos de idade com média da porcentagem de mudança na excreção de glicosaminoglicanos de -58,17 (\pm 16,91) após 48 semanas de tratamento (NCT02418455, 2019).

2. Desfecho: índice de respondedor clínico multidomínios (MDRI).

A história natural da mucopolissacaridose VII ainda não está bem estabelecida, a população diagnosticada com a doença é heterogênea e, dessa forma, as informações clínicas que possam auxiliar na interpretação da progressão clínica de cada paciente durante o tratamento têm importância estratégica na avaliação da relevância das modificações clínicas observadas entre a linha de base e o final do período de tratamento. Conhecer o perfil clínico detalhado dos pacientes na linha de base é importante também porque atrasos cognitivos ou de desenvolvimento podem comprometer a capacidade de realização de alguns dos testes empregados para acessar desfechos clínicos relevantes para a avaliação do efeito da terapia de reposição enzimática.

O índice de respondedor clínico multidomínios combina de forma independente domínios considerados importantes no contexto da progressão clínica da doença e é o resultado do somatório de pontuações atribuídas para cada um deles de acordo com um escore de diferenças clínicas minimamente relevantes pré-especificadas⁷ (-1 para declínio; 0 para nenhuma mudança ou inacessível e +1 para melhoria). O MDRI é composto de seis domínios: teste de caminhada de seis minutos (TC6M); capacidade vital forçada (CVF); amplitude de flexão dos ombros; acuidade visual; teste de proficiência motora de Bruininks-Oseretsky (BOT-2) função motora global e fina. Para cada um desses domínios foram pré-estabelecidas diferenças clínicas minimamente significativas (**Tabela 3**). Além disso, avaliou-se também o efeito da terapia de

⁷ Essas diferenças clínicas minimamente relevantes foram estabelecidas de acordo com dados de literatura e informações clínicas provenientes dos resultados de tratamentos com terapia de reposição enzimática em outras mucopolissacaridoses (HARMATZ *et al.*, 2018).



reposição enzimática em escore de fadiga por meio do instrumento Inventário de Qualidade de Vida Pediátrico - Modulo Multidimensional de Fadiga (PedsQL-Fadiga). (**ANEXO 1; Tabela 3**).

Para o estudo clínico de fase 3, dez dos doze participantes apresentaram melhora considerada clinicamente significativa em pelo menos um dos domínios clínicos avaliados. A variação média no índice de respondedor clínico multidomínio foi de +0,5 (DP \pm 0,8) após 24 semanas ($p=0,0527^8$), com diferença estatística entre as avaliações na linha de base e após 24 semanas (interindividual). A variação média no índice de respondedor clínico multidomínio incluindo escore total de fadiga foi de +0,8 (DP \pm 0,94) ($p=0,01^8$) após 24 semanas.

Após 24 semanas 25% dos indivíduos atingiram uma resposta clínica individualizada (IC 95% 8,3 a 53,8), registrando-se uma mudança de -1,2 unidades (IC 95% -3,0 a 0,6) no escore total de problemas com grande impacto após 24 semanas. Nem todos os indivíduos foram capazes de realizar todos os testes em função de limitações cognitivas ou de desenvolvimento motor. Dessa forma, para o teste de caminhada de 6 minutos, 9 dos 12 participantes foram capazes de desempenhá-lo; 3 para o teste de capacidade vital forçada; 11 para os testes de precisão motora fina e destreza manual e 7 para os domínios do BOT-2: equilíbrio, velocidade de corrida, agilidade, acuidade visual (ambos os olhos).

Tabela 3 – Domínios que compõem o MDRI e diferenças clínicas relevantes

Domínio	Diferença clínica minimamente relevante
Caminhada de 6 minutos	23 metros e uma mudança de 10% em relação à linha de base
Capacidade vital forçada (%)	Mudança absoluta de 5% ou 10% de mudança relativa em relação à linha de base
Amplitude de flexão do ombro	Mudança de 20° na amplitude de flexão
Acuidade visual	3 linhas (com correção, ambos os olhos)
BOT-2 (função motora fina)	Mudança de 0,72 na precisão motora fina/modificação na destreza manual em 1,47
BOT-2 (função motora global)	Equilíbrio 0,57/velocidade de corrida e agilidade – mudança de 0,59
Fadiga (domínio adicional). Três dimensões: fadiga geral, sono/descanso e cognitiva	+1 para aumento \geq 10 pontos em fadiga/ -1 para diminuição \geq 10 pontos. Modificações fora desses parâmetros recebem escore 0.

⁸ Teste calculado com imputações de valores de avaliações obtidos na 32ª semana, quando acessíveis, caso o participante tenha perdido a avaliação na semana 24.



Importante reforçar nesse ponto que alfavestronidase não atravessa a barreira hematoencefálica e o efeito da terapia de reposição enzimática com esse medicamento nas manifestações da doença relacionada ao sistema nervoso central não foram determinadas ou não são conhecidas.

Entre os nove indivíduos que conseguiram realizar o teste de caminhada de 6 minutos observou-se um aumento na média das distâncias percorridas de 20,8 metros ($DP \pm 16,75$; $p=0,21$). Três dos nove participantes apresentaram acentuada melhora no teste, com aumentos registrados de 65, 80 e 83 metros, excedendo a diferença clinicamente significativa pré-estabelecida de 23 metros. Registrou-se para outro participante, em estudo de extensão, aumento de 73 metros no teste de caminhada de 6 minutos (até a semana 80) (HALLER *et al.*, 2018). Em outra avaliação clínica com os mesmos participantes observou-se que seis indivíduos, com doença menos avançada, apresentaram melhoras no domínio da mobilidade, principalmente no teste de caminhada de seis minutos, no teste de escada e movimentação bilateral por cima de uma trave fixada no solo (HALLER *et al.*, 2019). O participante mais velho do estudo de fases 1/2 apresentou aumento de 105 metros entre a linha de base e a semana 120 no teste de caminhada de seis minutos, entretanto, foi submetido a artroplastia bilateral de quadril durante o período de acompanhamento do tratamento, o que pode dificultar a interpretação do efeito da terapia de reposição enzimática nesse desfecho (Jones *et al.*, 2015). As mudanças registradas para os testes de função motora fina e global na 24ª semana foram mínimas e sem significância estatística. Em outros estudos esses resultados também foram variáveis com registro de melhoria para alguns e piora para outros participantes. Para dois indivíduos do estudo de fase 3 foram registradas melhoras marcantes no domínio coordenação motora fina e cuidado pessoal em várias avaliações, principalmente em relação à independência de cuidador. Para o teste de amplitude de flexão de ombro, não houve modificação importante, mas considerou-se que os participantes não apresentavam restrições importantes de movimento na linha de base. Para o teste de acuidade visual não houve modificações estatística ou clinicamente significativas na semana 24.

Poucos indivíduos foram capazes de realizar o teste de capacidade pulmonar na linha de base e não foi conduzido teste estatístico em função do baixo número de participantes. Importante registrar que um dos indivíduos apresentou melhoria significativa na capacidade respiratória e menor necessidade de utilização de suporte de oxigênio noturno. Melhorias na capacidade respiratória foram observadas em outros estudos, em um de fase 2, a capacidade



vital forçada de um indivíduo aumentou de 2,9 L para 3,5 L (de 68% para 83% do previsto) e a resistência muscular respiratória aumentou de 77 L/min para 103 L/min (ventilação voluntária máxima) (COKER *et al.*, 2016). No relato de Fox e colaboradores (2014) indivíduo com 12 anos de idade e doença severa apresentava degradação progressiva da função pulmonar, com histórico de repetidas internações, registrando-se melhora na 24ª semana de tratamento. O indivíduo não tolerava períodos maiores que 1 hora sem ventilador e passou a ficar sem ventilador por 160 minutos por dia sem aumento concentração de dióxido de carbono no ar expirado (ETCO₂).

Houve aumento (melhoria) dos escores de fadiga em nove dos 12 indivíduos em algum ponto durante o tempo de acompanhamento do estudo. Na semana 24 a mudança média em relação à linha de base no escore total de fadiga foi de 3,4 (DP \pm 2,64; p=0,19). Cinco indivíduos apresentaram melhora significativa em várias avaliações do domínio fadiga. Um dos indivíduos atingiu níveis considerados normais para idade após 24 semanas de tratamento. No relato de Fox e colaboradores (2014) registra-se na 24ª semana de tratamento diminuição expressiva da fadiga, maior frequência de atendimento escolar, manipulação independente da cadeira de rodas, aumento do apetite e alimentação por via oral. Como mencionado, após 164 semanas de tratamento registrou-se diminuição na necessidade de ventilação mecânica (Fox *et al.*, 2014).

3. Desfecho: aspectos morfológicos e funcionais de órgãos e tecidos

Um aspecto clínico importante da mucopolissacaridose tipo VII é o aumento anormal de órgãos como o baço e o fígado em função do acúmulo de substratos da enzima não funcionante nos lisossomos (hepatoesplenomegalia). Em um dos pacientes do estudo de fase 3 registrou-se cardiomegalia, dilatação ventricular e do átrio direito na linha de base. Acúmulo de glicosaminoglicanos nas válvulas cardíacas foi registrado para todos os pacientes do estudo de fase 3. Esses aspectos também foram relatados na publicação de Fox e colaboradores (2014) na qual o indivíduo apresentava na linha de base anormalidades cardíacas, como prolapso e regurgitação da válvula mitral, displasia da válvula aórtica e hepatoesplenomegalia. Alterações nos volumes do baço e fígado também foram reportadas nos casos de Lau e colaboradores (2015-A) e Levade e colaboradores (2019) e Karaoglu e colaboradores (2016).

No estudo de fase 1/2 de Jones e colaboradores (2015) registraram-se diminuições nos volumes do fígado, para dois participantes, e do baço, para todos os três participantes, ao final da 36ª



semana de tratamento em relação à linha de base. As variações registradas foram de -46,7%; -28,3% e -13,5% para o baço e de -53,3% e -24,1% para o fígado. Em um terceiro participante com idade mais avançada em relação aos outros (25 anos) registrou-se aumento do volume hepático.

No estudo de fase 3 observou diminuição do fígado em dois dos 7 participantes avaliados, mas, para a maioria deles, os volumes do fígado e baço se apresentavam normais na linha de base e não sofreram alterações fora da normalidade após 48 semanas de tratamento com alfavestronidase. Em estudo de fase 2 com oito crianças com até 5 anos de idade registraram-se diminuições estatisticamente significativas da média do tamanho do fígado nas semanas 12 ($p=0,01$); 24 ($p=0,008$); 48 ($p=0,001$), mas não nas semanas 96 e 144. Não se registrou diminuição estatisticamente significativa da média do tamanho do baço em nenhuma avaliação até a semana 144.

Nos relatos de caso de Fox; Lau; Levade e Karaoglu registraram-se normalização dos volumes do baço e fígado para as idades após tratamento com alfavestronidase e resolução de ascite em um dos casos. Entretanto, não foram relatadas piora ou melhora dos quadros de cardiopatia após tratamento.

Baixa estatura é um dos fenótipos mais frequentemente observados em indivíduos com mucopolissacaridose tipo VII. Geralmente os indivíduos apresentam crescimento normal até a faixa de 18 a 24 meses de idade. A partir daí, para indivíduos do sexo masculino, a velocidade de crescimento é variável até os 13 anos de idade quando há um declínio em relação aos padrões de normalidade. Para indivíduos do sexo feminino, o declínio pode ocorrer logo após os 24 meses de idade (MONTAÑO *et al.*, 2016).

Em criança de 3 anos de idade registrou-se duas semanas após infusão de 4 mg/Kg de alfavestronidase aumento de marcadores bioquímicos de formação óssea. Fosfatase alcalina aumentou de 186 U/L para 1633 U/L. Fosfatase alcalina óssea apresentou-se levemente elevada para 111 U/L (faixa de referência 31 a 103). Propeptídeo amino-terminal do prócolagênio tipo 1 (P1NP) aumentado para 470 mcg/L (faixa de referência de 22 a 105).

Desfecho 4: Velocidade e extensão de crescimento, alteração do peso e circunferência do crânio

Em estudo de fase 2 com oito crianças de até 5 anos de idade em acompanhamento por até 240 semanas foram coletados dados de 7 participantes até a semana 60, registrando-se



crescimento contínuo da altura em pé com valores próximos à média para a idade (média do escore Z 0,106 ($\pm 0,4938$) na semana 12 e 0,333 ($\pm 0,3883$) na semana 60). A velocidade de crescimento no período de 240 semanas para 5 participantes foi de 6,20 cm/ano ($\pm 1,95$), o que representou um aumento em relação à linha de base. Esses valores não foram considerados diferentes da média da normalidade para a idade (escore Z +2,29 ($\pm 3,35$) $p=0,26$). Para esses sete indivíduos houve em média aumento contínuo do tamanho da circunferência do crânio, mas sem comparação com parâmetros de normalidade.

Até a semana 84, com dados coletados de 7 participantes, houve em média aumento contínuo do peso, mas sem comparação com parâmetros de normalidade. Indivíduos que vivem com mucopolissacaridose tipo VII geralmente apresentam peso normal ao nascimento, mas naqueles com idade igual ou superior a 18 anos há um declínio em relação aos parâmetros de normalidade (escore Z para homens -2,1 e para mulheres -4,2) (MONTAÑO *et al.*, 2016).

SEGURANÇA E IMUNOGENICIDADE

Entre os estudos incluídos nesse parecer participaram um total de 28 indivíduos de diferentes etnias, ambos os sexos e faixa de idades entre 0 e 25 anos que foram expostos a pelo menos uma dose de alfavestronidase. A maioria dos indivíduos tinha idade inferior a 17 anos e 35% deles apresentavam histórico de hidropsia fetal não imune. O tempo de exposição à droga variou entre 2 e 164 semanas no último registro avaliado.

Único com grupo placebo comparador, o estudo de fase 3 do grupo de Harmatz e colaboradores (2018) envolveu 12 participantes submetidos à dose de 4 mg/Kg a cada 15 dias de forma controlada por placebo até a semana 24 com continuidade em estudo de extensão aberto com manutenção da dose de 4 mg/Kg por até 144 semanas (NCT02432144, 2019). Durante o período controlado de 24 semanas não se registraram diferenças significativas entre os grupos em tratamento e grupos placebo em relação às taxas de incidência ajustadas pela exposição de eventos adversos emergentes após o início do tratamento.

De um total de 215 infusões, duas foram associadas a reações de hipersensibilidade, sem recorrência, descontinuação ou perda de doses em função de eventos adversos.

O tempo de médio de participação entre a linha de base e até 30 dias após a última dose foi de 100,5 semanas e nesse período não foram registradas mortes, descontinuação da droga ou saída



do estudo em função de eventos adversos. Entre nove eventos adversos relacionados ao tratamento um foi considerado sério (**ANEXO 1**).

Sete dos doze indivíduos testaram positivo para anticorpos antidroga, sendo que em seis desses indivíduos os anticorpos foram associados ao tratamento com alfavestronidase. Entretanto, não se estabeleceu nenhuma correlação entre a presença dos anticorpos antidroga e eventos adversos imuno-mediados. Parece não haver correlação entre os títulos de anticorpos e o clearance renal, quando se comparam o clearance entre indivíduos positivos para anticorpos antidroga e indivíduos sem anticorpos. Sugere-se também a inexistência de correlação para anticorpos neutralizantes. Comparação entre os níveis urinários de dermatan sulfato nesses dois grupos não revelou diferenças entre as concentrações urinárias do glicosaminoglicano (LC-MS/MS), sugerindo a inexistência de interferência de anticorpos antidroga e efeito farmacodinâmico.

Estudo aberto de fases 1/2 e de extensão com seguimento de 2 anos em 3 indivíduos com exposição às doses de 1; 2 e 4 mg/Kg de forma escalonada por 36 semanas e depois à dose de 4 mg/Kg até o final do seguimento. Dois dos indivíduos apresentaram eventos adversos considerados sérios e um deles descontinuou o tratamento em função desse evento adverso.

Em estudo de fase 2 aberto e duração média de 98,11 semanas de tratamento com oito crianças de até 5 anos foram registrados eventos adversos após o início do tratamento para oito participantes e em 5 deles esses eventos foram relacionados ao tratamento. Em 3 participantes foram registrados eventos adversos considerados sérios e em um deles esses eventos foram relacionados ao tratamento.



5.3 Avaliação Econômica

O demandante declarou ter realizado uma análise de custo-efetividade na perspectiva do Sistema Único de Saúde brasileiro segundo as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde. Entretanto, apresenta-se de fato um estudo de custo por desfecho clínico.

O demandante declara o objetivo da avaliação econômica em conformidade com a pergunta de pesquisa descrita na revisão da literatura, descreve a população para qual a análise foi conduzida, não utiliza comparador justificando que atualmente não há outros tratamentos estabelecidos para a doença. Atualmente o transplante de medula óssea ou de células hematopoiéticas ainda não está bem estabelecido como tratamento padrão em mucopolissacaridose tipo VII.

O desfecho em saúde utilizado no estudo econômico foi o índice de respondedor clínico multidomínios (MDRI), assim como foi avaliado no estudo de fase 3 de Harmatz e colaboradores (2018). Trata-se do desfecho clínico mais relevante para avaliar o efeito clínico da terapia de reposição hormonal, tendo em vista que a variação da concentração de glicosaminoglicanos na urina é um desfecho bioquímico intermediário cuja correlação com desfechos clínicos relevantes ainda não está bem estabelecida em mucopolissacaridose tipo VII.

O horizonte temporal de 24 semanas escolhido pelo demandante não é suficiente para projetar os custos e os desfechos em longo prazo decorrentes da utilização da tecnologia por se tratar de uma doença crônica e com expectativa de vida, para alguns dos pacientes, de duas a três décadas de vida. Importante ressaltar também que há estudos de acompanhamento de até três anos e essas informações poderiam ser utilizadas para construir modelos com horizontes temporais mais longos.

Os itens de custo incluídos no estudo estão adequados e são relevantes na história natural da doença, abrangendo aqueles com os procedimentos médicos mais frequentemente realizados nesses pacientes segundo estudo com a maior casuística de indivíduos com a doença (MONTAÑO *et al.*, 2016). Os itens de custo foram valorados adequadamente segundo a perspectiva do SUS, tendo como fonte a da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Entretanto, apesar de apresentarem esses itens de custo, o demandante não os utiliza na



análise, o que justifica pela falta de conhecimento do impacto da terapia de reposição enzimática na frequência de realização desses procedimentos.

Os procedimentos médicos mais frequentemente empregados em indivíduos segundo a publicação de Montaño de colaboradores (2016) foram o reparo de hérnia, transplante de medula óssea, artroplastia de quadril, fusão cervical, correção do duto auditivo, traqueostomia, cirurgia da coluna, adenoidectomia (retirada das tonsilas), cirurgia de joelho e de tornozelo. Esses foram os procedimentos incluídos pelo demandante na análise econômica para representar os gastos incorridos em indivíduos com mucopolissacaridose tipo VII.

Os custos dos procedimentos cirúrgicos foram ponderados pela frequência de utilização de acordo com o registro publicado pelo grupo de Montaño e ainda expressos em valor anual médio pela divisão do gasto total ponderado pela frequência de utilização pela expectativa de vida de 13 anos de idade (**Figura 3**).

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

Figura 3 – Expectativas de custos com cirurgias em pacientes com MPS VII

Entretanto, diferentemente dos valores apresentados na **Figura 3**, o demandante declara que o custo médio anual com cirurgias por paciente foi R\$ 237,72 aplicando novamente uma taxa de 47% de utilização o que reduz esse valor para R\$ 102,40. Não fica clara a origem do custo médio anual de R\$ 237,72.

O valor de aquisição do medicamento está de acordo com a proposta do demandante, a dose (4 mg/Kg a cada 15 dias) está de acordo com a preconizada pela bula do medicamento



constante no processo submetido pelo demandante⁹ e o peso médio dos pacientes é compatível com a faixa de pesos dos participantes do estudo de fase 3 de Hartz e colaboradores (2018), o maior estudo clínico disponível com alfavestronidase e com a publicação de Montaño e colaboradores (2016) em que se avalia um grupo com 56 indivíduos com MPS VII, com média de idade com 13,25 anos. Considerando um ano com 52 semanas, o gasto médio anual por paciente para tratamento com alfavestronidase seria de R\$ 3.403.613,30.

O demandante não apresenta o modelo utilizado no estudo de custo-efetividade, calculando a razão entre o custo de tratamento com alfavestronidase por 24 semanas e o ganho terapêutico avaliado pelo índice de respondedor clínico multidomínios (MDRI) após 24 semanas sem a inclusão do efeito na fadiga (+0,5) e com inclusão do efeito na fadiga (+0,8). Assim fazendo obtém razões de R\$ 3.141.796,90 por unidade de benefício terapêutico ganho e de R\$ 1.963.623,06 por unidade de benefício terapêutico ganho incluindo modificação em escore de fadiga. Entretanto, como o demandante não apresenta o modelo utilizado, não fica claro se essas razões seriam as de custo-efetividade incremental ou de custo por desfecho.

Quadro 2 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
Tipo de estudo	Declara-se custo-efetividade, mas se apresenta um estudo de custo por desfecho clínico.	Escolha adequada, entretanto, o demandante não apresenta um modelo de custo-efetividade, mas um estudo de custo por desfecho clínico.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Terapia de reposição enzimática com alfavestronidase, sem comparador	Adequado, atualmente não existem outras alternativas de tratamento para MPS VII e o transplante de células hematopoiéticas não está estabelecido como tratamento padrão para a doença.
População em estudo e subgrupos	Indivíduos com MPS VII do estudo de fase 3 de Hartz e colaboradores (2018)	Adequado
Desfecho (s) de saúde utilizados	Índice de respondedor clínico multidomínios (MDRI)	Adequado, a variação de glicosaminoglicanos na urina é um desfecho bioquímico intermediário para o qual não existe correlação estabelecida

⁹ A bula do medicamento não foi encontrada em pesquisa no sítio eletrônico da Anvisa em 16/01/2020.



		com desfechos clínicos relevantes para a doença.
Horizonte temporal	24 semanas	Não adequado. Trata-se de doença crônica e a expectativa de vida, para alguns dos pacientes, é duas ou três décadas. Há estudos de acompanhamento de até 3 anos.
Taxa de desconto	Não declarada	-
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro	Adequado
Medidas da efetividade	Unidades de ganho de benefício clínico medido pelo índice de respondedor clínico multidomínios (MDRI)	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não faz uso de utilidades	-
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Apresenta a estimativa de gasto com a terapia de reposição enzimática e apesar de estimar os custos médicos com procedimentos cirúrgicos necessários à recuperação de problemas decorrentes com a doença, não os utilizou na avaliação dado o declarado desconhecimento a respeito do impacto do tratamento na frequência de realização desses procedimentos.	Não adequado. Uma análise de custo-efetividade pressupõe a utilização de todos os custos de saúde decorrentes da história natural da doença e também os custos ou eventuais economias decorrentes do impacto do tratamento na doença.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais. Valores da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.	Adequado
Método de modelagem	Não apresentado	-
Pressupostos do modelo	Não apresentados	-
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Não apresentados	-



5.4. Análise de impacto orçamentário

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário com horizonte temporal de 5 anos na perspectiva do SUS.

Para estimar o quantitativo de indivíduos elegíveis a receber o tratamento, o demandante partiu de informações epidemiológicas advindas de estudo realizado no Brasil com análise retrospectiva de bases de dados de registros de pacientes e laboratoriais. Extraiu do estudo a frequência mínima de 0,026 por 100.000 nascidos vivos, que representa o número de casos diagnosticados entre 2000 e 2013 pelo número de nascidos vivos nesse período no Brasil. Esse número é similar ao encontrado no estudo de Khan e colaboradores (2017) em que se avalia a prevalência da doença em diversos países. Para o cálculo de elegíveis aplicou inicialmente essa frequência mínima ao número de nascidos vivos no período de 1985 a 2020 para estabelecer o número de indivíduos com a doença no primeiro ano da projeção (2020). Dessa forma, obteve como resultado para o ano de 2020 um quantitativo de 28 indivíduos com a doença no Brasil (número de nascidos vivos entre 1985 e 2020 = 109.151.243/100.000 x 0,026). Para a estimativa do quantitativo para os anos seguintes utilizou a projeção de nascidos vivos para o período de 2021 a 2024 aplicando o mesmo cálculo para cada ano (incremento de ≈ 1 indivíduo ano) (**Figura 4**).

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

Figura 4 – Estimativa do número de pacientes elegíveis para receber alfavestronidase para o tratamento de mucopolissacaridose tipo VII no período de 2020 a 2024.

Sugerem-se também dois cenários de difusão da tecnologia no SUS, um mais agressivo em que 80% do total de elegíveis já recebe a tecnologia no primeiro ano com aumento para 95% no segundo ano e manutenção nessa porcentagem até o final da projeção. Em um segundo



cenário, a difusão da tecnologia varia entre 50% em 2020 até 90% em 2024, com incrementos de 10% por ano.

Os custos considerados foram os diretos com a aquisição do medicamento e do tratamento de suporte. Enquanto o valor de aquisição do medicamento foi calculado da mesma forma apresentada no estudo de avaliação econômica, não fica claro como foi calculado o custo do tratamento de suporte (**Figura 5**). Dessa forma, foi calculado um impacto orçamentário para cinco anos de R\$ 467 milhões, com previsões de gastos médios anuais de 93 milhões de reais.

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

Figura 5 – Estimativa do impacto orçamentário com a incorporação de alfavestronidase no período de 2020 a 2024 (cenário base).

Além do cenário base apresentam-se ainda 3 cenários alternativos, um em que o número inicial de indivíduos elegíveis para receber o tratamento sobe para 40 (comunicação pessoal da empresa), aumentando o impacto em cinco anos em 200 milhões de reais aproximadamente e um segundo em que se faz a projeção de acordo com o modelo de difusão mais lento da tecnologia no SUS, gerando um impacto para cinco anos de 357 milhões. Em um terceiro cenário considera-se uma diminuição de 50% na população elegível, argumentando-se que muitos dos casos de mucopolissacaridose tipo VII não seriam diagnosticados. Nesse último caso o impacto em cinco anos seria de 242 milhões de reais.

Foi apresentada uma análise de sensibilidade determinística na qual se empregaram os seguintes parâmetros: peso dos pacientes; prevalência da MPS VII; número de nascidos vivos; custo das cirurgias; taxa de difusão da tecnologia no SUS e custo do medicamento. A variação dos parâmetros dentro de faixas previstas (mínimos e máximos) revelou uma maior sensibilidade do modelo à variação de preço do medicamento, para uma diminuição de mil reais no valor do frasco-ampola há uma diminuição de 100 milhões de reais na projeção de impacto orçamentário para cinco anos. Outros parâmetros cuja variação demonstrou maior alteração



dos resultados do caso base foram o peso dos pacientes; a incidência de MPS VII e o número de nascidos vivos no país, entretanto, essa variação não foi tão ampla quanto a registrada para o custo do medicamento (**Figura 6**).



Figura 6 – Gráfico de tornado com resultado da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário.

6. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A Agência inglesa (*National Institute for Health and Care Excellence – NICE*), a Agência Nacional Canadense (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH*), o Departamento de Saúde australiano (*Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS*) e a Agência Escocesa (*Scottish Medicine Consortium - SMC*) não avaliaram alfavestronidase para tratamento de MPS VII.

7. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, com o intuito de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da mucopolissacaridose tipo VII. Utilizaram-se os termos “*mucopolysaccharidosis VII*”, “*Sly syndrome*”, “*MPS7*”, “*MPS VII*”, “*mucopolysaccharidosis type VII*” e “*Sly disease*”.



Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com a tecnologia avaliada no relatório. No entanto, as pesquisas apontaram não haver outros medicamentos em fase de desenvolvimento clínico para o tratamento da mucopolissacaridose tipo VII.

8. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A evidência que dá suporte à utilização de alfavestronidase para terapia de reposição enzimática em indivíduos com mucopolissacaridose tipo VII provém da avaliação dos resultados do tratamento em 28 indivíduos de diferentes etnias, de ambos os sexos e faixa de idades entre 0 e 25 anos que foram expostos a pelo menos uma dose de alfavestronidase. Entretanto a maioria dos participantes dos estudos foi submetida ao tratamento por tempo suficiente para que se pudesse avaliar a eficácia da reposição enzimática. Considerando-se a característica progressiva da doença, demonstrou-se a eficácia da terapia de reposição enzimática com alfavestronidase pela melhoria clinicamente significativa e progressiva (>23 metros e 10% de incremento em relação à linha de base) registrada para alguns dos participantes dos estudos no teste de caminhada de 6 minutos, pela melhoria na função pulmonar de alguns participantes, incluindo uma melhora de 21% no teste de capacidade vital forçada e também caso de diminuição da frequência de utilização suporte respiratório após 164 semanas de tratamento. Alguns dos participantes dos estudos apresentaram uma melhoria na coordenação motora global em relação à linha de base. Do ponto de vista farmacodinâmico, a diminuição rápida e sustentada de condroitina e dermatan sulfato na urina é uma informação complementar que reforça a atividade da enzima, embora ainda seja necessário estabelecer a correlação desse desfecho bioquímico com desfechos clínicos relevantes para a doença. O medicamento é seguro e as reações anafilatóides registradas em alguns casos podem ser evitadas pelo controle do tempo de infusão e utilização de medicamentos adequados. Em relação ao impacto orçamentário decorrente da incorporação da alfavestronidase, estimou-se um impacto de aproximadamente R\$ 467 milhões para tratamento de 31 indivíduos com mucopolissacaridose tipo VII em cinco anos.



9. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do plenário presentes na 85ª reunião ordinária, no dia 04 de fevereiro de 2020, indicaram que o tema seja submetido à consulta pública com recomendação preliminar de não incorporação ao SUS de alfavestronidase para mucopolissacaridose tipo VII. Considerou-se que o tempo de mercado e a experiência clínica com o medicamento ainda são incipientes e o impacto orçamentário associado à terapia de reposição enzimática com alfavestronidase é relevante, da ordem de 3 milhões de reais por paciente por ano.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Suarez-Guerrero JL, Gomez Higuera PJI, Arias Flérez JS, Contreras-García GA. Mucopolisacaridosis: Características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(4):295-304.

Guffon N, Froissart R, Fouilhoux A. A rare late progression form of Sly syndrome mucopolysaccharidosis. *JIMD Rep.* 2019; (April):1-6.

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.ymgmet.2018.02.006>

McCafferty EH, Scott U. Vestronidase Alfa: A Review in Mucopolysaccharidosis VII. *BioDrugs*[Internet]. 2019;33(2):233–40. Available from: <https://doi.org/10.1007/540259-019-00344-7>

Khan FI, Shahbaaz M, Bisetty K, Waheed A, Sly WS, Ahmad F, et al. Large scale analysis of the mutational landscape in B—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>

Tomatsu S, Montaña 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>

Montaña AM, Lock-Hack 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.



National Organization of Rare Disorders N. Mucopolysaccharidosis Type VII [Internet]. Rare Diseases Database. 2017 [cited 2019 Aug 24]. Available from: <https://rarediseases.org/rarediseases/sly-syndrome/>

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>

Péntek M, Gula'csi 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(SI):89–98. Available from: <http://link.springertom/lo.1007/510198-016—0787-0>

Albuquerque RML, Liberalesso PBN, Santos MLSF, Klagenberg KF, Jurkiewicz AL, Zeigelboim BS. Aspectos eletrencefalográficos em crianças com mucopolissacaridose. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2010; 16(4):162–6.

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/lo.1016/\].beem.2014.08.004](http://dx.doi.org/lo.1016/].beem.2014.08.004)

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/s0043999900075>

Poswar F de O, Vairo F, Burin M, Michelin-Tirelli K, Brusius-Faochin AC, Kubaski F, et al. Lysosomal diseases: Overview on current diagnosis and treatment. *Genet Mol Biol*. 2019;42(1 suppl 1):165–77.

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.

Bittar T. Mucopolysaccharidosis [Internet] *Medscape - Drugs & Diseases*. 2018 [cited 2019 Aug 21]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/125BSR-overview>.

NCT02432144 - A Study of UX003 Recombinant Human Beta-Glucuronidase (rhGUS) Enzyme Replacement Therapy in Subjects With Mucopolysaccharidosis Type 7, Sly Syndrome (MPS 7). Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02432144>. Acesso em 12/2019.

Haller C, Song W, Cimms T, Chen CY, Whitley CB, Wang RY, Bauer M, Harmatz P. Individual heat map assessments demonstrate vestronidase alfa treatment response in a highly heterogeneous mucopolysaccharidosis VII study population. *JIMD Rep*. 2019 Jun 26;49(1):53-62. doi: 10.1002/jmd2.12043. eCollection 2019 Sep. PubMed PMID: 31497482; PubMed Central PMCID: PMC6718107.



Karaoglu A., Inci A., Biberoglu G., Okur I., Kilickaya A., Tumer L., King B., Haller C., Ezgu F.S. Early initiation of investigational enzyme replacement therapy in a 9-month-old infant with mucopolysaccharidosis type VII. "Journal of Inherited Metabolic Disease (2016) 39 Supplement 1 (S186). Date of Publication: 1 Sep 2016".

Jones S.A., Breen C., Kakkis E.D., Sly W.S. Enzyme replacement therapy (ERT) for mucopolysaccharidosis VII (MPS VII; Sly disease) reduces lysosomal storage in a phase 1/2 clinical study. "Journal of Inherited Metabolic Disease (2014) 37:1 SUPPL. 1 (S43). Date of Publication: September 2014"

Lau H.A., Parmar S., Kazachkov M., Shah R., Wells J., Yachelevich N., Chopra A., Haller C., Kakkis E. Enzyme replacement therapy with investigational rhGUS in an infant with non-immune hydrops fetalis and mucopolysaccharidosis type VII. *Molecular Genetics and Metabolism* (2016) 117:2 (S71). Date of Publication: February 2016".

Lau H.A., Parmar S., Ferraris M., Haller C., Agarwal S., Kakkis E. Evidence of early bone response after initiation of enzyme replacement therapy in a 3 year old patient with MPS VII. *Molecular Genetics and Metabolism* (2016) 117:2 (S71). Date of Publication: February 2016.

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.* 2015 Feb;114(2):203-8. doi:10.1016/j.ymgme.2014.10.017. Epub 2014 Nov 7. PubMed PMID: 25468648; PubMedCentral PMCID: PMC4360956.

Levade T, Dubot P, Sabourdy F, Plat G, Jubert C, Cancès C, Broué P, Touati G,. First Report of a Patient with MPS Type VII, Due to Novel Mutations in GUSB, Who Underwent Enzyme Replacement and Then Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 28;20(21). pii: E5345. doi: 10.3390/ijms20215345. PubMed PMID: 31661765; PubMed Central PMCID: PMC6861985

Coker M., Gonzales-Meneses A., Song W., Taylor J., Agarwal S., Haller C., Kakkis E., Jones A.S. Long-term outcomes with rhGUS in a phase I/II clinical trial in MPS VII. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2016) 39 Supplement 1 (S48-S49). Date of Publication: 1 Sep 2016

NCT02418455 - Study of UX003 Recombinant Human Beta-Glucuronidase (rhGUS) Enzyme Replacement Treatment in Mucopolysaccharidosis Type 7, Sly Syndrome (MPS 7) Patients Less Than 5 Years of Age. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02418455>. Acesso em 12/2019.

Haller C.H, Martins E.M., Wang R.Y.W., Francisco Da Silva Franco J.F., Harmatz P.H., Lopez-Valdez J.L.V., Sutton V.R.S., Whitley C.B.W., Chanda A.C., Song W.S., Abu Ali Q.A. Sustained efficacy and safety of long-term vestronidase alfa (rhGUS) enzyme replacement therapy in patients with MPS VII. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2018) 41 Supplement 1 (S188). Date of Publication: 1 Sep 2018.



ANEXO 1 APRESENTAÇÃO DETALHADA DAS PUBLICAÇÕES INCLUÍDAS NO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

As 12 publicações incluídas nesse parecer são apresentadas de forma detalhada a seguir (**Quadro 3**).

Quadro 3 – Apresentação das publicações incluídas no parecer técnico-científico

Estudo, data de publicação, local de realização, delineamento	População-alvo, número de participantes	Intervenções avaliadas. Braços do estudo	Desfechos avaliados	Resultados
Coker <i>et al.</i> , 2016. Reino Unido, Turquia, Estados Unidos, Espanha. Seguimento de estudo clínico de fases I/II.	Crianças e adultos (5, 9 e 25 anos de idade).	Fase inicial de 36 semanas durante o estudo com administração de várias doses até o máximo de 4 mg/Kg. Fase de seguimento de dois anos com todos os participantes em doses de 4 mg/Kg.	<ul style="list-style-type: none">• Segurança• Concentração de glicosaminoglicanos na urina e no plasma sanguíneo• Espirometria• Teste de resistência• Avaliação de funções motoras• Avaliação de acuidade visual• Outras avaliações subjetivas	<ul style="list-style-type: none">• Não foram relatadas reações de hipersensibilidade à droga. Dois dos três indivíduos desenvolveram anticorpos antidroga, mas sem atividade neutralizante.• Redução sustentada de dermatan sulfato nas porcentagens de 60%; 61,5% e 74,3% nas semanas 109; 108 e 97 para os três participantes.• Um indivíduo apresentou melhoria no resultado do teste de espirometria na semana 96 em relação à linha de base. Capacidade vital forçada aumentou de 2,9 L para 3,5 L, ou de 68% do previsto para 83%). Ventilação voluntária máxima (resistência muscular respiratória) aumentou de 77 L/min para 103 L/min.• Os resultados foram variáveis para os testes de precisão motora fina e destreza manual, amplitude de alcance do ombro, variação do apetite, fadiga/mal-estar e dificuldade de respiração.
Harmatz <i>et al.</i> 2018. Estados Unidos, estudo clínico de fase III, randomizado, controlado por placebo (intraindividual), com <i>cross-over</i> (<i>blind start</i>). O tempo de acompanhamento do estudo foi de 48 semanas. (NCT02230566)	Crianças e adultos (8 a 25 anos) de ambos os sexos, 75% brancos com diagnóstico confirmado de MPS VII (ensaio enzimático de beta-glucuronidase em fibroblastos ou leucócitos ou teste genético). N=12	<ul style="list-style-type: none">• Braço A (n=3): início do tratamento com alfavestronidase (4 mg/Kg IV a cada 15 dias) com avaliação após 24 semanas.• Braço B (n=3): início do tratamento com placebo e <i>cross-over</i> para alfavestronidase (4 mg/Kg IV a cada 15 dias) na 8ª semana com avaliação após 24 semanas.• Braço C (n=3): início do tratamento com placebo e <i>cross-over</i> para alfavestronidase (4	<p>Primário: variação da porcentagem de glicosaminoglicanos na urina (sulfato de dermatana) antes e depois de 24 semanas de tratamento (cromatografia líquida e espectrometria de massa).</p> <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none">• Índice de respondedor clínico multidomínio (MDRI). Seis domínios: teste de caminhada de 6 minutos (TC6M); capacidade vital forçada (CVF); flexão dos ombros, acuidade visual, teste de	<ul style="list-style-type: none">• Redução média da porcentagem de sulfato de dermatana na urina foi de -64,8% (IC 95% -69,66 a -59,98) (com diferença estatística para todos os indivíduos; $p < 0,0001$, método dos mínimos quadrados) após 24 semanas.• Redução média da porcentagem de condroitina sulfato na urina foi de -70,6% (com diferença estatística para todos os indivíduos; $p < 0,0001$, método dos mínimos quadrados) após 24 semanas.• Variação média no índice de respondedor clínico multidomínio foi de +0,5 (desvio padrão de $\pm 0,8$) após 24 semanas ($p = 0,0527$).• Variação média no índice de respondedor clínico multidomínio



		<p>mg/Kg IV a cada 15 dias) na 16ª semana com avaliação após 24 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Braço D (n=3): início do tratamento com placebo e <i>cross-over</i> para alfavestronidase (4 mg/Kg IV a cada 15 dias) na 24ª semana com avaliação após 24 semanas. 	<p>proficiência motora de Bruininks-Oseretsky (BOT-2) (função motora global e fina) e fadiga.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escore total de fadiga medido pela Escala Multidimensional de Fadiga Qualidade de Vida de Crianças Adolescentes (PedsQL). • Porcentagem de indivíduos com resposta clínica individualizada após 24 semanas de tratamento (diferença clínica minimamente relevante). • Mudança em relação à linha de base no escore total de problemas clínicos com grande impacto após 24 semanas de tratamento. • Anticorpos antidroga. 	<p>incluindo escore total de fadiga foi de +0,8 após 24 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25% dos indivíduos atingiram uma resposta clínica individualizada. (IC 95% 8,3 a 53,8). • Mudança de -1,2 unidades (IC 95% -3,0 a 0,6) no escore total de problemas com grande impacto após 24 semanas. • Sete de 12 indivíduos testaram positivo para anticorpos antidroga. Não houve associação entre imunogenicidade e eventos adversos.
<p>Haller <i>et al.</i>, 2019. Estados Unidos. Avaliação dos participantes do estudo de Harmatz <i>et al.</i>, 2018 (NCT02230566)</p>	<p>Participantes do estudo NCT02230566 (n=12).</p>	<p>As avaliações foram conduzidas de forma individualizada, qualitativa a cada 8 semanas. Três dos 12 indivíduos não conseguiram andar; 9 dos 12 não conseguiram realizar testes de função pulmonar; 5 dos 12 não conseguiram realizar o teste BOT-2 para avaliação motora global e 5 dos 12 não conseguiram realizar o teste de acuidade visual.</p>	<p>Mobilidade: teste de caminhada de 2 e 6 minutos; teste de escada de 3 minutos; teste de proficiência motora de Bruininks-Oseretsky (BOT-2) nas dimensões velocidade de corrida e agilidade; equilíbrio; coordenação bilateral. Avaliação de problemas clínicos (dimensões caminhada e corrida). Avaliação do autocuidado e mobilidade em pacientes com mucopolissacaridoses por meio do instrumento MPS-HAQ^b (caminhada, escadas e movimentação).</p> <p>Qualidade de vida relacionada à saúde mental, física e social por meio do sistema <i>Patient Reported Outcomes Measurement Information System</i> (PROMIS). Qualidade de vida relacionada à saúde por meio do instrumento <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> (CHAQ).</p> <p>Fadiga: Avaliação de problemas clínicos (dimensão</p>	<p>Dez dos 12 indivíduos avaliados apresentaram melhora em pelo um dos três domínios avaliados após o tratamento com alfavestronidase.</p> <p>Seis indivíduos, com doença menos avançada, apresentaram melhoras no domínio da mobilidade, principalmente no teste de caminhada de seis minutos, no teste de escada e movimentação bilateral por cima de uma trave.</p> <p>Cinco indivíduos apresentaram melhora significativa em várias avaliações do domínio fadiga. Um dos indivíduos atingiu níveis considerados normais para idade após 24 semanas de tratamento.</p> <p>Dois indivíduos apresentaram melhoras marcantes no domínio coordenação motora fina e cuidado pessoal em várias avaliações, principalmente em relação à independência de cuidador</p>



			<p>fadiga). Avaliação por meio do instrumento Inventário de Qualidade de Vida Pediátrico - Módulo Multidimensional de Fadiga (PedsQL-Fadiga).</p> <p>Coordenação motora fina e cuidado pessoal: BOT-2 nas dimensões precisão motora fina e destreza manual. Avaliação de problemas clínicos (dimensões precisão motora fina e avaliação de autocuidado). Avaliação por meio do instrumento MPS-HAQ das dimensões funcionais alimentação, higiene pessoal, banho, vestir a metade superior do corpo, vestir a metade inferior do corpo e uso do vaso sanitário.</p>	
<p>NCT02432144. Última atualização em 2019. Estados Unidos, Brasil, México, Portugal. Estudo de extensão aberto do NCT02230566 e inclusão de outros participantes. Segurança e eficácia em até 144 semanas.</p>	<p>Crianças e adultos (média da idade 16,56 anos - DP \pm5,46) de ambos os sexos, 75% brancos com diagnóstico confirmado de MPS VII (ensaio enzimático de beta-glucuronidase em fibroblastos ou teste genético). N=12.</p>	<p>Grupo de acompanhamento (n=12): tratamento com alfavestronidase (4 mg/Kg IV a cada 15 dias). Tempo de acompanhamento de até 144 semanas.</p>	<p>Primários: número de participantes com eventos adversos emergentes após início do tratamento; número de participantes com eventos adversos sérios^a emergentes após início do tratamento; número de pacientes com eventos adversos emergentes após início do tratamento que levaram à sua descontinuação. Avaliação desde a primeira dose até 30 dias após a última dose do medicamento.</p> <p>Secundário: variação da porcentagem de glicosaminoglicanos na urina (sulfato de dermatana - cromatografia líquida e espectrometria de massa). Da primeira dose (na linha de base do estudo NCT02230566, quando for o caso) e nas semanas 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144.</p>	<p>Primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para 100% dos participantes (n=12) foram registrados eventos adversos emergentes após o tratamento, dos quais 75% foram relacionados ao tratamento; • Para 33% dos participantes foram registrados eventos adversos sérios emergentes após o tratamento, dos quais 8,3% foram relacionados ao tratamento; • Para 25% dos participantes foram registrados eventos adversos emergentes após o tratamento grade 3 ou 4 • Nenhum evento adverso emergente após o tratamento foi associado à descontinuação do tratamento ou do estudo ou morte. <p>Secundário:</p> <p>Diminuição sustentada na porcentagem de dermatan sulfato na urina entre a semana 0 e a semana 144. Número de participantes na semana 0 foi de 12 e na semana 144 de 4 participantes. (Variação de -64 na semana 24 e de -91,6 na semana 144).</p>
<p>Haller <i>et al.</i>, 2018. Análise interina do</p>	<p>Resultados para nove participantes do estudo</p>	<p>Grupo de acompanhamento (n=9):</p>	<p>Teste de caminhada de seis minutos, função pulmonar,</p>	<p>Para a maioria dos participantes registrou-se benefício clínico em 48</p>



<p>estudo de extensão NCT02432144. Estados Unidos, Brasil, México, Portugal.</p>	<p>NCT02230566 que receberam tratamento por tempo maior ou igual a 48 semanas.</p>	<p>tratamento com alfavestronidase (4 mg/Kg IV a cada 15 dias) por 48 semanas.</p>	<p>função motora fina e global, fadiga, flexão do ombro, acuidade visual e desfechos reportados pelos pacientes.</p>	<p>semanas, com melhora do teste de caminhada de 6 minutos, acuidade visual e fadiga. Um dos participantes apresentou melhora não registrada durante o estudo de fase 3, com marcada diminuição da fadiga (semanas 32 a 80) e aumento de 73 metros no teste de caminhada de 6 minutos (semanas 8 a 80). A função motora piorou para alguns e melhorou para outros participantes.</p>
<p>Karaoglu <i>et al.</i> 2016, Turquia. Relato de caso.</p>	<p>Lactente do sexo feminino (2 meses de idade). Diagnóstico de disostose múltipla e nível da enzima beta-glicuronidase baixo para a idade.</p>	<p>Início de tratamento com nove meses de idade (9 primeiras doses por via IV de 2 mg/Kg a cada 15 dias e as 8 últimas por via IV de 4 mg/Kg a cada 15 dias).</p>	<p>-</p>	<p>Diminuição na excreção urinária de glicosaminoglicanos totais em 40% durante tratamento com doses de 2 mg/Kg e em 73% durante curso com doses de 4 mg/Kg. Volume do baço e fígado foram normalizados e a circunferência craniana dentro do limite da normalidade. Desenvolvimento social compatível com a idade. Habilidades motoras finas e globais assim como desenvolvimento da linguagem levemente atrasadas para a idade.</p>
<p>Jones <i>et al.</i>, 2015. Estados Unidos. Estudo clínico de fases I/II, aberto, de avaliação de doses. Tempo de acompanhamento de 36 semanas (NCT01856218; EudraCT 2013-001152-35)</p>	<p>Participantes diagnosticados com MPS VII com idades de 5, 9 e 25 anos, de ambos os sexos e níveis de glicosaminoglicanos urinários 2 vezes acima da faixa de normalidade na linha de base. N=3</p>	<p>Primeira fase: início com dose de 2 mg/Kg a cada 15 dias por 12 semanas, e depois seguimento com doses de 1 mg/Kg, 4 mg/Kg e 2 mg/Kg a cada 15 dias por oito semanas cada. Depois período de extensão por 36 semanas com dose de 2 mg/Kg a cada 15 dias.</p> <p>Período de extensão: doses de 4 mg/Kg a cada 15 dias da semana 74 até a semana 168.</p>	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variação na porcentagem de dermatan sulfato na urina a partir da linha de base; • Variação na porcentagem de condroitin sulfato na urina a partir da linha de base; • Número de participantes com qualquer diminuição igual ou maior que 50% em glicosaminoglicanos urinários; • Número de participantes com eventos adversos emergentes após início do tratamento; eventos adversos sérios, mortalidade, descontinuação do tratamento ou do estudo. <p>Secundários: dose aceitável segundo variação de glicosaminoglicanos na urina; teste de caminhada de 6 minutos</p>	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminuições de dermatan sulfato na urina durante tratamento com todas as doses na primeira fase e também no período de extensão até a última avaliação. Dose de 1 mg/Kg: média de -38,9 (DP ±7,13); dose de 2 mg/Kg: médias de -54,2 (DP ±8,4) a -50,4 (DP ±7,8); dose de 4 mg/Kg: médias de -63,5 (DP ±6,8) a -34,4 (DP ±48,5). • Diminuições de condroitin sulfato para todas as doses na primeira fase e no período de extensão até a última avaliação. Dose de 1 mg/Kg: média de -47,5 (DP ±3,9); dose de 2 mg/Kg: médias de -56,9 (DP ±13,3) a -52,0 (DP ±13,29); dose de 4 mg/Kg: médias de -60,7 (DP ±7,2) a -30,8 (DP ±40,7). • Todos os participantes atingiram diminuições iguais ou superiores a 50% em glicosaminoglicanos urinários. • Todos os participantes registraram algum evento adverso emergente após início do tratamento, sendo que para dois deles os eventos



			após 36 semanas; porcentagem da distância prevista caminhada após 36 semanas; porcentagem da distância predita percorrida em caminhada; teste de escada em 3 minutos; teste de função pulmonar (espirometria); velocidade de crescimento para altura e peso; amplitude de movimentação do ombro (goniometria).	foram relacionados ao tratamento. Em dois deles os eventos foram considerados sérios (graus 3 ou 4). Para um deles o evento adverso levou à descontinuação do tratamento. Secundários: A dose considerada mais satisfatória foi a de 4 mg/Kg. Nenhum outro desfecho secundário foi avaliado.
Lau <i>et al.</i> , 2015-A. Estados Unidos. Relato de caso	Prematuro de 30 semanas, diagnosticado no pré-natal com hidropsia fetal não imune. Diagnóstico confirmado de MPS VII severa aos 4 meses de idade. Problemas respiratórios com necessidade de ventilação não invasiva evoluindo para traqueostomia e ventilação mecânica. Problemas cardiovasculares com episódios severos de desaturação com hipóxia e bradicardia. Insuficiência moderada da tricúspide. Problemas neurológicos. Ascite e hepatomegalia.	Tratamento a partir dos 5 meses de idade com alfavestronidase na dose de 2 mg/Kg a cada 15 dias. A partir de 10 meses a dose foi aumentada para 4 mg/Kg a cada 15 dias. Principais resultados reportados para 48 semanas de tratamento.	-	Redução de glicosaminoglicanos urinários em relação à linha de base na faixa de 70 a 90%. Melhora na função pulmonar após 48 semanas. Melhoras ao exame neurológico de: seguimento visual; sorriso social; reconhecimento de sons; emissão de sons; funções motoras e expressões faciais. Regurgitação da mitral leve em ecocardiograma. Estabilização do tamanho do fígado em ultrassom e resolução da ascite.
Lau <i>et al.</i> , 2015-B. Estados Unidos. Relato de caso	Criança do sexo masculino (3 anos de idade) com baixa estatura (<5% da altura para a idade). Sem histórico de doenças recentes, fraturas ou traumas. Marcadores de funções hepática e de tireoide normais.	Uma infusão endovenosa de alfavestronidase na dose de 4 mg/Kg. Resultados avaliados duas semanas após a primeira infusão.	-	Aumento de marcadores bioquímicos de formação óssea. Fosfatase alcalina de 186 U/L para 1633 U/L. Fosfatase alcalina óssea levemente elevada para 111 U/L (faixa de referência 31 a 103). Propeptídeo amino-terminal do prócolageno tipo 1 (P1NP) aumentado para 470 mcg/L (faixa de referência de 22 a 105).



<p>Fox <i>et al.</i>, 2014. Estados Unidos. Relato de caso</p>	<p>Adolescente de 12 anos de idade diagnosticado com MPS tipo VII severa, nascido a pré-termo com hidropsia fetal e hepatoesplenomegalia. Aos 18 meses de idade apresentou compressão severa da medula espinhal, necessitando de cirurgia de fusão de vértebras cervicais. Perdeu a capacidade de andar e foi submetido à traqueostomia, após degradação progressiva da função pulmonar e necessidade de várias internações. Paciente com doença valvar progressiva.</p>	<p>Tratamento com infusões endovenosas de 2 mg/Kg a cada 15 dias por 24 semanas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Concentração de glicosaminoglicanos na urina na linha de base e nas semanas 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18 e 24; • Função pulmonar (concentração de dióxido de carbono no ar expirado (ETCO₂) e oximetria de pulso); • Massa cardíaca (ecocardiograma); • Tamanho do fígado e baço (ultrassom e clínico); • Peso e altura; • Escala de mudança global percebida pelo médico (PGI-C) (escala de 7 pontos que varia de -3 a +3). 	<ul style="list-style-type: none"> • Redução rápida (segunda semana) e sustentada de glicosaminoglicanos na urina (máximo de 74,6%, na 6ª semana, com manutenção entre 55 a 65% até a 24ª semana); • Melhora da função pulmonar na semana 24 (não tolerava períodos maiores que 1 hora sem ventilador – passa a ficar sem ventilador por 160 minutos por dia sem aumento de ETCO₂); • Não houve modificação em relação à massa ou função cardíacas na semana 14; • Normalização do tamanho do fígado e do baço na semana 24; • Aumento de peso e possibilidade de alimentação por via oral de forma independente. Não houve alteração da altura; • Escala de mudança global – principais achados: menos fadiga; aumento da frequência de atendimento escolar; manipulação independente da cadeira de rodas. Os escores de avaliação médica nas semanas 12 e 24 foram de +2.
<p>Levade <i>et al.</i>, 2019. França. Relato de caso.</p>	<p>Paciente do sexo masculino nascido com facie característica; pé torto equinovaro; hepatoesplenomegalia; linfedema. Diagnóstico de MPS VII estabelecido às duas semanas de vida. Nascido sem comprometimento cardíaco, respiratório ou lesão da córnea. Mobilidade normal de outras articulações.</p>	<p>Tratamento com alfavestronidase na dose de 4 mg/K por infusão endovenosa a cada 15 dias por 14 meses. Início do tratamento aos 4 meses de idade. Paciente foi submetido também a transplante de células tronco hematopoiéticas aos 13 meses de idade.</p>	<p>-</p>	<p>Após um ano de tratamento houve melhora progressiva da dismorfia; total normalização do tamanho do fígado; diminuição do tamanho do baço. Diminuição na concentração de glicosaminoglicanos na urina. Avaliação neurológica próximo à normalidade. Não foi observada progressão da doença após três anos da última avaliação.</p>
<p><u>NCT02418455.</u> Última atualização em 10/2019. Estudo clínico de fase 2, aberto, braço único. Estados Unidos, Portugal e Espanha.</p>	<p>Crianças de até 5 anos de idade (média de 3,25 ±1,197) de ambos os sexos com diagnóstico confirmado de MPS VII (N=8). Sete participantes completaram todo o período do estudo.</p>	<p>Fase inicial: dose intravenosa de 4 mg/Kg a cada 15 dias por 48 semanas.</p> <p>Período de continuação: mesmo esquema terapêutico por até 240 semanas.</p>	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porcentagem de mudança na excreção de glicosaminoglicanos na semana 48 em relação à linha de base. (cromatografia líquida/espectroscopia de massa – dermatan sulfato). 	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Média da porcentagem de mudança na excreção de glicosaminoglicanos: -58,17 (±16,91). Média dos mínimos quadrados -61 (IC 95% -73,56 a -48,44) (p<0,0001). • Foram registrados EAE para oito participantes e em 5 deles esses EAE foram relacionados ao tratamento. Em 3 participantes



			<ul style="list-style-type: none"> Número de pacientes com eventos adversos emergentes após o início do tratamento (EAE); Número de pacientes com eventos adversos sérios emergentes após o início do tratamento e descontinuação devido a eventos adversos emergentes após o tratamento (da primeira dose até 30 dias após a última dose). <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mudança na altura em pé entre a linha de base e as medidas nas semanas 12 a 132; Mudança no escore Z (de desvio-padrão) da altura em pé entre a linha de base e as medidas nas semanas 12 a 132 Mudança no tamanho da circunferência da cabeça entre a linha de base e as semanas 12 a 132 Mudança do escore Z do tamanho da circunferência da cabeça entre a linha de base e as semanas 12 a 48 Mudança do peso entre a linha de base e as semanas 12 a 132 Velocidade de crescimento após tratamento (cm/ano) Mudança no escore Z da velocidade de crescimento após tratamento (cm/ano) Mudanças nos tamanhos do fígado e baço entre a linha de base e as semanas 12 a 144. 	<p>foram registrados EAE considerados sérios e em um deles esses EAE foram relacionados ao tratamento. Duração média de 98,11 semanas de tratamento.</p> <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> Foram coletados dados de 7 participantes até a semana 60, com crescimento contínuo da altura em pé com valores próximos à média para a idade (média do escore Z 0,106 ($\pm 0,4938$) na semana 12 e 0,333 ($\pm 0,3883$) na semana 60); Até a semana 60, com dados coletados de 7 participantes, houve em média aumento contínuo do tamanho da circunferência da cabeça. A comparação com parâmetros de normalidade foi conduzida em apenas 2 indivíduos. Até a semana 84, com dados coletados de 7 participantes, houve em média aumento contínuo do peso. Não há comparação com parâmetros de normalidade. A velocidade de crescimento no período de 240 semanas para 5 participantes foi de 6,20 cm/ano ($\pm 1,95$). Os valores não são diferentes da média da normalidade para a idade (escore Z +2,29 ($\pm 3,35$) $p=0,26$). Registraram-se diminuições estatisticamente significativas da média do tamanho do fígado nas semanas 12 ($p=0,01$); 24 ($p=0,008$); 48 ($p=0,001$), mas não nas semanas 96 e 144. Não se registrou diminuição estatisticamente significativa da média do tamanho do baço em nenhuma avaliação até a semana 144.
--	--	--	--	--

Legenda: **a** – um evento adverso sério é o que, em qualquer dose do medicamento, resulta em morte, risco de morte, hospitalização ou prolongamento de hospitalização, incapacidade persistente ou significativa, interrupção substancial da habilidade de realizar funções necessárias à condução de uma vida normal, anomalia congênita ou defeito de nascimento ou em um evento médico importante. Os eventos adversos foram classificados em: grau 1 (leve); grau 2 (moderado); grau 3 (severo); grau 4 (risco de morte) e grau 5 (morte). **b** - MPS-HAQ - *Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire*. **c** – o escore Z da altura em pé representa o número de desvios padrões entre o parâmetro aferido da população avaliada e o valor de referência desse parâmetro para uma população com a mesma idade e sexo.