



# RELATÓRIO DE **MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS**

Alfael sulfase no tratamento da  
mucopolissacaridose tipo IV A

Nº 02

Fevereiro de 2022



RELATÓRIO DE  
**MONITORAMENTO  
DE TECNOLOGIAS**

**2022 Ministério da Saúde**

**Elaboração, distribuição e informações:**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde  
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: [rts.conitec@saude.gov.br](mailto:rts.conitec@saude.gov.br)

**Elaboração dos Estudos**

*Parecer Técnico Científico*

Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D)

Tatiane Bomfim Ribeiro

Bruna Bento dos Santos

Lucas Caetano Araújo Silva

Elene Paltrinieri Nardi

Daniela Oliveira de Melo

**Impacto Orçamentário**

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

Amanda Oliveira Lyrio

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

Tháís Conceição Borges

**Estudo de Situação Patentária**

COORDENAÇÃO-GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE – CGITIS/DGITIS/SCTIE/MS

Luciene Ferreira Gaspar Amaral

**Revisão**

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes

**Coordenação**

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

Tacila Pires Mega

**Supervisão**

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE – DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos

Clementina Corah Lucas Prado

**Projeto gráfico**

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CITEC/DGITIS/SCTIE/MS

Leonard Galvão – Ministério da Saúde

Patricia Gandara – Ministério da Saúde

## CONTEXTO

O Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) é responsável por oferecer suporte para incorporação, alteração ou desincorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS, por meio de sua atuação como Secretaria Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Dessa forma, cabe ao DGITIS o monitoramento das tecnologias incorporadas, a fim de subsidiar a avaliação oportuna para alterações e desincorporações necessárias.

O acompanhamento da implementação das tecnologias inclui o monitoramento do prazo para o acesso efetivo da tecnologia incorporada pela população e dos efeitos econômicos e clínicos observados após sua utilização. O artigo nº 25 do Decreto n.º 7.646 de 2011 estabelece o prazo de 180 dias para a efetiva oferta no SUS, contados a partir da publicação da decisão de incorporação da tecnologia em saúde. Apesar da avaliação minuciosa de cada tecnologia ao ser incorporada, nem sempre os resultados encontrados após a implementação refletem o impacto econômico e clínico esperado. Entre os motivos para essa diferença, destaca-se a dificuldade de utilizar estudos que reflitam a realidade brasileira e do SUS no momento da incorporação. A avaliação inicial é baseada principalmente em ensaios clínicos randomizados, conduzidos em condições ideais e altamente controladas, ou por estudos observacionais que, geralmente, possuem menor qualidade da evidência ou não refletem a realidade dos usuários do SUS (1–4) .

Outra preocupação após a incorporação de uma tecnologia é em relação ao impacto orçamentário efetivo. Alterações das estimativas prévias podem ocorrer devido a imprecisão na proporção de indivíduos elegíveis para a terapia e ao grau de inserção dessa terapia após a incorporação, e da projeção baseada nos gastos e preços atuais das tecnologias (5,6).

Ressalta-se que, uma vez implementada, a tecnologia em saúde é utilizada por uma população heterogênea, com necessidades complexas de cuidados à saúde, entre outros fatores que podem comprometer sua efetividade (7,8). Assim, o monitoramento das tecnologias incorporadas é essencial tanto para apoiar a avaliação de novas tecnologias numa mesma condição clínica, quanto para a reavaliação a partir dos resultados observados na população (6).

Atualmente, o monitoramento do impacto orçamentário e dos resultados clínicos das tecnologias ainda se mostra desafiador na gestão do SUS, devido à ausência de um sistema informático nacional voltado a esses registros. Contudo, por meio dos dados administrativos de produção ambulatorial, hospitalar e outros é possível apresentar um cenário de utilização de algumas tecnologias.

## SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO .....	5
2. CONFLITOS DE INTERESSE .....	5
3. RESUMO .....	6
4. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO CLÍNICA .....	7
5. TECNOLOGIA .....	8
6. HISTÓRICO DA INCORPORAÇÃO .....	9
7. OBJETIVO .....	10
8. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	11
9. DADOS DE UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO NO SUS E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO OBSERVADO .....	12
10. INFORMAÇÕES ADICIONAIS .....	12
11. COMPARAÇÃO ENTRE O ESPERADO NA INCORPORAÇÃO E O OBSERVADO NA REAVALIAÇÃO .....	13
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	14
13. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	14
14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	15
ANEXO 1 - Parecer Técnico Científico .....	18
ANEXO 2 - Utilização do medicamento no SUS e impacto orçamentário observado .....	69
ANEXO 3 - Monitoramento do horizonte tecnológico .....	80
ANEXO 4 – Estudo de situação patentária .....	81

## **1. APRESENTAÇÃO**

A alfaelosulfase foi incorporada ao SUS em dezembro de 2018, como único medicamento específico disponível para o tratamento da mucopolissacaridose tipo IVa, após recomendação favorável da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Diante da limitação de dados sobre a eficácia da tecnologia, a decisão de incorporação previu como condicionante seu uso *ad experimentum*, com reavaliação em 3 anos. Assim, este relatório visa a atualizar as evidências científicas de eficácia, efetividade e segurança da alfaelosulfase para mucopolissacaridose tipo IVa publicadas após a incorporação da tecnologia no SUS e apresentar o impacto orçamentário observado, comparando-o com a estimativa prevista para a incorporação.

## **2. CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores deste relatório declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO

**Condição clínica:** Mucopolissacaridose tipo IVa (MPS-IVA)

A MPS-IVA (ou síndrome de Morquio A; MIM 253000) é uma doença rara caracterizada pela deficiência da enzima N-acetilglucosamina-6-sulfatase (GALNS), que causa um acúmulo de sulfato de queratana e condroitina-6-sulfato em vários tecidos, principalmente ossos, cartilagens, válvulas cardíacas e córneas, levando à displasia esquelética com ossificação incompleta e falhas no crescimento. A compressão da medula espinhal é uma complicação comum que resulta em comprometimento neurológico. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença inclui intervenções gerais e específicas. Entre estas, encontram-se o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) e a terapia de reposição enzimática com alfaelosulfase.

**Tecnologia:** alfaelosulfase (Vimizim®)

Medicamento que atua como terapia de reposição enzimática específica para pacientes com MPS-IVA. A dose recomendada é de 2 mg por kg de peso corporal, administrados uma vez por semana em infusão intravenosa.

**Histórico da incorporação:**

Incorporação em dezembro de 2018, condicionada à reavaliação em três anos.

Relatório Técnico da Conitec nº 411, de dezembro de 2018.

Portaria de incorporação SCTIE/MS nº 82, de 20 de dezembro de 2018.

PCDT publicado pela Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 19, de 04 de dezembro de 2019.

Inclusão do procedimento na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS pela Portaria SAES/MS nº 1.137, de 18 de dezembro de 2020.

**Evidências clínicas:** Melhora observada em qualidade de vida (domínio autocuidado) nos pacientes tratados com alfaelosulfase até 120 semanas, comparada ao basal, mas com valores semelhantes aos encontrados em controles históricos, com certeza muito baixa da evidência; melhora observada no teste de caminhada de 6 minutos e redução nos níveis de sulfato de queratana na urina comparado ao basal em até 120 semanas, com certeza muito baixa da evidência. Foram incluídos 16 estudos, com alto risco de viés. Nenhum ensaio clínico randomizado foi publicado após a incorporação do medicamento.

**Utilização do medicamento no SUS:** Início da dispensação em fevereiro de 2021, com o atendimento de 119 pacientes até novembro de 2021. Aquisição do medicamento realizada com preço unitário de R\$ 2.532,34. Não há informações clínicas disponíveis sobre o desempenho do medicamento no contexto do SUS. No momento da incorporação, previu-se o atendimento a 95 pacientes no primeiro ano de incorporação, com preço proposto de R\$ 2.351,29.

**Impacto orçamentário observado:** R\$ 37.777.448,12 entre fevereiro e novembro de 2021. Previu-se na incorporação um impacto orçamentário de R\$ 156.489.434 no primeiro ano. O valor observado foi inferior ao esperado devido ao acesso gradual dos pacientes ao longo dos meses.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Não foram identificadas tecnologias em fase de pesquisa clínica 2, 3 ou 4 em andamento para o tratamento da MPS-IVA.

**Estudo de situação Patentária:** Foram identificados dois pedidos de patente depositados no Brasil, que seguem em análise pelo trâmite convencional do INPI: BR122019020930 e PI0906948.

**Recomendação da Conitec:** O Plenário da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 10 de fevereiro de 2021, recomendou a continuidade do monitoramento da alfaelosulfase para mucopolissacaridose tipo IVa, considerando a implementação recente da tecnologia no SUS.

#### 4. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO CLÍNICA

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de seis doenças metabólicas hereditárias, raras e progressivas. As MPSs são causadas pela deficiência de enzimas responsáveis pela degradação de glicosaminoglicanos (GAGs) nos lisossomos, levando ao acúmulo desses polissacarídeos nos tecidos e na matriz extracelular, com consequente disfunção de diversos órgãos ou sistemas. Os GAGs acumulados são secretados na circulação sanguínea e, em seguida, excretados na urina (9). A MPS-IVA (ou síndrome de Morquio A; MIM 253000), um dos subtipos da doença, é caracterizada pela deficiência da enzima N-acetilglucosamina-6-sulfatase (GALNS), que causa um acúmulo de sulfato de queratana e condroitina-6-sulfato em vários tecidos, principalmente ossos, cartilagens, válvulas cardíacas e córneas, levando à displasia esquelética com ossificação incompleta e falhas no crescimento (10).

O espectro fenotípico dos pacientes pode variar de uma forma severa, com progressão rápida, a um quadro tardio, com evolução lenta. No geral, os pacientes com MPS-IVA parecem saudáveis no período neonatal. No entanto, na forma grave da doença, é possível visualizar anormalidades ósseas na coluna por meio de radiografias ao nascimento (10), que se tornam mais aparentes entre um e três anos de idade. As primeiras manifestações clínicas da forma grave da doença são, geralmente, cifoescoliose, *genu valgum* (joelho voltado para dentro) e *pectus carinatum* (peito abaulado). Formas lentamente progressivas podem não ser evidentes até o final da infância ou adolescência, manifestando-se pela primeira vez como problemas nos quadris (dor, rigidez e doença de *Legg-Calvé-Perthes*) (11).

O envolvimento esquelético progressivo leva à baixa estatura e, eventualmente, à dor incapacitante, artrite e mobilidade limitada. Os principais efeitos da doença fora do sistema esquelético incluem comprometimento respiratório, apneia obstrutiva do sono, doença cardíaca valvular, deficiência auditiva, deficiência visual devido à opacificação da córnea, anormalidades dentárias e hepatomegalia. A compressão da medula espinhal é uma complicação comum que resulta em comprometimento neurológico. Diferente dos outros subtipos, o tipo IVA tem mínimo impacto nas funções cognitivas dos indivíduos, apesar de alguns autores indicarem atraso no desenvolvimento e dificuldade no aprendizado mais comuns se comparado a crianças não afetadas pela doença (11).

A prevalência global estimada da MPS-IVA é de aproximadamente 1:200.000 nascidos vivos (12). No Brasil, a prevalência ao nascimento foi estimada em 0,15:100.000 nascidos vivos, usando dados de 1994 a 2018 (13). De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da MPS-IVA, o diagnóstico da doença inclui exame físico, exames bioquímicos com a medida da atividade enzimática e a presença de duas mutações patogênicas no gene GALNS.

O tratamento dos pacientes com MPS-IVA inclui intervenções gerais e específicas. As intervenções gerais referem-se a tratamentos ortopédicos, respiratórios, oftalmológicos, auditivos, odontológicos e cirúrgicos. Entre os tratamentos específicos encontram-se o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e a terapia de reposição enzimática com alfaelosulfase.

## 5. TECNOLOGIA

A alfaelossulfase é uma versão sintética da enzima GALNS, indicada como uma terapia de reposição enzimática para MPS-IVA. O mecanismo de ação da alfaelossulfase se resume na absorção pelos lisossomos e, em seguida, no catabolismo de substratos glicosaminoglicanos. Dessa forma, esses compostos não se acumulam nas células dos pacientes que têm ausência da enzima original.

Informações sobre a utilização da alfaelossulfase no Brasil estão listadas no **Quadro 1**.

**Quadro 1.** Ficha técnica da alfaelossulfase para uso no Brasil, 2022.

<b>Tipo de tecnologia</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Alfaelossulfase
<b>Nome comercial</b>	Vimizim®
<b>Apresentação</b>	Solução para diluição para infusão de 1 mg/mL de alfaelossulfase em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 5 mL
<b>Fabricante</b>	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, distribuído no Brasil por BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Uso adulto e pediátrico - Indicado para pacientes com MPS-IVA
<b>Indicação disponível no SUS</b>	Tratamento da MPS-IVA
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	A dose recomendada é de 2 mg por kg de peso corporal, administrados uma vez por semana em infusão intravenosa durante aproximadamente 4 horas
<b>Contraindicações</b>	O medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade grave ou com risco à vida ao princípio ativo ou a qualquer excipiente listado na composição, se a hipersensibilidade não for controlável
<b>Cuidados e precauções</b>	Se ocorrerem reações alérgicas graves, interromper imediatamente a infusão e iniciar tratamento médico adequado. Atentar-se para reações à infusão, que podem incluir essas reações alérgicas graves. O medicamento deve ser usado durante a gravidez somente quando claramente necessário. Quanto à lactação, considerar o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia com o medicamento para a mãe. Para crianças, o uso deve ser iniciado o mais cedo possível e, para pacientes com 65 anos ou mais, não foram realizados ensaios clínicos, de forma que não se sabe se respondem de modo diferente dos pacientes mais jovens. Também não foram feitos estudos sobre os efeitos dos medicamentos na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas e sobre interações medicamentosas.
<b>Eventos adversos</b>	Reações adversas importantes incluem as relacionadas à infusão (mais comumente relatadas), as alérgicas graves e a anafilaxia. Eventos adversos muito comuns são cefaleia, tontura, dispneia, calafrios, piroxia, diarreia, vômito, dor (orofaríngea, abdominal superior e abdominal) e náusea. Mialgia é uma reação comum.



## 6. HISTÓRICO DA INCORPORAÇÃO

A alfaelosulfase foi incorporada ao SUS por meio da Portaria SCTIE/MS nº 82, de 20 de dezembro de 2018, como único medicamento específico disponível para o tratamento da MPS-IVA. A decisão foi precedida de análise pela Conitec a partir de demanda da empresa produtora da tecnologia. O Relatório Técnico nº 411, de dezembro de 2018, utilizou como evidência clínica da tecnologia um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego e suas extensões. O estudo incluiu 176 pacientes, com idade superior a 4 anos, acompanhados por 24 semanas. Foram observados benefícios do medicamento, com posologia semanal, comparado ao placebo no teste de caminhada de 6 minutos, com valor médio de 22,5m (IC 95% 4 a 40,9;  $p=0,017$ ). A taxa de normalização do sulfato de queratano no teste de urina também foi significativamente superior no grupo que recebeu alfaelosulfase comparado a placebo. Não foram observadas diferenças em relação a qualidade de vida, função pulmonar ou medidas antropométricas de peso e altura dos pacientes.

A avaliação econômica apresentou como resultado uma razão de custo efetividade incremental de R\$ 7.154.591,31/ano de vida e R\$ 4.890.519,97/QALY. O impacto orçamentário estimou o atendimento de 95 pacientes no primeiro ano, com 9 a 12 pacientes novos a cada ano. O impacto orçamentário incremental foi estimado em R\$ 156.489.434 no primeiro ano (2019), chegando a R\$ 211.594.245 no quinto ano após a incorporação (2023), resultando em um impacto orçamentário acumulado em R\$ 922.569.181 (2019 a 2023).

Após deliberação inicial, o Plenário da Conitec entendeu que *“de acordo com as evidências disponíveis, a magnitude de efeito comprovada com o tratamento é pequena, de repercussão clínica questionável e com altos custos, razões de custo-utilidade e custo-efetividade. O modelo econômico apresentado pelo demandante, ancorado principalmente em opinião de especialistas associa-se a um elevado grau de incerteza”*. Dessa forma, a recomendação preliminar foi de não incorporação da alfaelosulfase no SUS.

Durante a consulta pública, foram recebidas 1.331 contribuições, sendo 114 pelo formulário para contribuições técnico-científicas, 1.217 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião e uma nova proposta de preço do demandante, de R\$ 2.351,29 por frasco contendo 5mg do produto, cuja posologia é de 2 mg/kg de peso corpóreo, administrado uma vez por semana como infusão endovenosa.

Após análise das contribuições enviadas na consulta pública, e diante da limitação de dados sobre a eficácia da tecnologia, os membros do Plenário identificaram a necessidade de acompanhamento dos pacientes para que os resultados do tratamento pudessem ser monitorados e documentados. Assim, os membros presentes na reunião deliberativa final recomendaram a incorporação da alfaelosulfase para pacientes com mucopolissacaridose tipo IVA (MPS IVA; síndrome de Morquio A), mediante os seguintes condicionantes:

“1 – Protocolo de uso da alfaelosulfase estabelecido pelo Ministério da Saúde;

2 – atendimento e tratamento restritos a hospitais que integrem a Rede Nacional de Pesquisa Clínica;

- 3 – registro dos dados clínicos e farmacêuticos em sistema nacional informático do SUS;
- 4 – uso ad experimentum (reavaliação em 3 anos);
- 5 – laudo próprio para dispensação do medicamento;
- 6 – fornecimento aos respectivos hospitais; e
- 7 – negociação para redução significativa de preço.”

Em atenção às condicionantes apresentadas na incorporação, procedeu-se à elaboração de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Mucopolissacaridose tipo IV A. O PCDT foi publicado por meio da Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 19, de 04 de dezembro de 2019, e inclui diretrizes para o diagnóstico e tratamento dos pacientes, incluindo a recomendação da terapia de reposição enzimática com alfaelosulfase. O PCDT recomenda que o monitoramento do paciente seja feito com frequência semestral no primeiro ano do tratamento (mês 0, 6 e 12), incluindo teste de caminhada de 6 minutos, dosagem urinária de glicosaminoglicanos, ecocardiograma, espirometria e questionários de qualidade de vida. Em 18 de dezembro de 2020 foi publicada a Portaria SAES/MS nº 1.137, que incluiu o procedimento da alfaelosulfase na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS, permitindo, enfim, sua dispensação para mucopolissacaridose tipo IV A.

## **7. OBJETIVO**

Este relatório tem como objetivo atualizar as evidências científicas de eficácia, efetividade e segurança da alfaelosulfase para mucopolissacaridose tipo IVa publicadas após a incorporação da tecnologia no SUS e apresentar o impacto orçamentário observado, comparando-o com a estimativa prevista no momento da incorporação.

## 8. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A seguir serão apresentados os principais achados sobre eficácia, efetividade e segurança do medicamento alfaelossulfase para o tratamento da MPS-IVA. O Parecer Técnico Científico completo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D), de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Ministério da Saúde, e se encontra disponível em sua integralidade no Anexo 1 deste relatório de reavaliação.

O PTC incluiu 16 estudos (14–31), compreendendo um ensaio clínico randomizado e suas extensões, um ensaio clínico não randomizado e estudos observacionais de mundo real. Todos os estudos foram avaliados com alto risco de viés, com detalhes da avaliação em anexo. Os desfechos considerados foram: qualidade de vida, dor e eventos adversos graves como desfechos críticos, além de sobrevida e testes de resistência como desfechos importantes. Os resultados relacionados a função pulmonar, sulfato de queratina normalizado e alterações cardíacas foram considerados como desfechos de menor relevância clínica. A busca por evidências científicas não identificou a publicação de novos ensaios clínicos randomizados após a incorporação do medicamento.

Os resultados de cinco estudos que avaliaram o desfecho de qualidade de vida (n=158), avaliada por meio dos domínios de autocuidado, mobilidade e assistência do cuidador da escala MPS-HAQ, indicaram que houve melhora após 120 semanas nos pacientes tratados com alfaelossulfase em relação ao basal, mas com valores semelhantes aos encontrados em controles históricos, com certeza muito baixa da evidência (14,16,18,22,25). Para o desfecho de dor, foram incluídos três estudos (n=83), que indicaram que o medicamento não contribuiu de forma relevante para a redução da dor após 52 semanas de tratamento, com certeza muito baixa da evidência (18,22,25). Em relação aos eventos adversos graves, três estudos apontaram um perfil de segurança do medicamento alinhado ao previsto em bula (n=176), entre 24 e 120 semanas de acompanhamento, sem preocupações adicionais, embora com certeza muito baixa da evidência (14,22,27).

Em relação aos desfechos de resistência, foi observada superioridade estatística no teste de caminhada de 6 minutos por até cinco anos de acompanhamento (n=158), com certeza muito baixa da evidência (14,27). No teste de subida de escada em 3 minutos não foram identificadas diferenças importantes a curto e longo prazo (n=158) (14,27). Não foram identificados estudos que avaliassem o desfecho de sobrevida.

Na avaliação da função pulmonar, os sete estudos incluídos não observaram diferenças dos pacientes tratados por até 120 semanas comparados ao seu desempenho basal ou a um controle histórico, com certeza muito baixa da evidência (14,21,24–26,31,32). A extensão do ECR pivotal do medicamento indicou que a redução nos níveis de sulfato de queratina na urina foi mantida por até 120 semanas (14). A avaliação de alterações cardíacas em geral não constava como desfecho previsto nos protocolos dos estudos identificados. As séries de casos que apresentaram resultados para esse desfecho não associaram a utilização do medicamento a alterações cardíacas.

## **9. DADOS DE UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO NO SUS E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO OBSERVADO**

A seguir serão apresentados os principais resultados sobre a utilização da alfaelosulfase no SUS. O estudo completo, elaborado pela Secretaria Executiva da Conitec, está apresentado no Anexo 2.

A partir da análise de dados abertos do SUS (33), identificou-se que a primeira dispensação do medicamento ocorreu em fevereiro de 2021, com aumento progressivo do número de pacientes atendidos nos meses seguintes. A informação mais recente disponível, referente a novembro de 2021, indica que 105 pacientes receberam o medicamento naquele mês.

Entre fevereiro e novembro de 2021, observou-se maior frequência de pacientes do sexo feminino. A média de idade dos indivíduos foi 19,9 anos ( $\pm 11,9$ ). A idade mínima registrada foi 0 e a máxima de 51 anos. Foram identificados registros de dispensação do medicamento em 17, dos 27 estados brasileiros, com predomínio de municípios com Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) alto ou muito alto (56%; n=41).

A aquisição do medicamento pelo Ministério da Saúde ocorreu com o preço unitário de R\$ 2.532,34. Considerando as informações obtidas, o impacto orçamentário observado da alfaelosulfase para MPS-IVA entre fevereiro e novembro de 2021 foi de R\$ 37.777.448,12. Em novembro de 2021 não havia pacientes recebendo o medicamento pela via judicial pelo Ministério da Saúde.

Diante do início recente da utilização do medicamento, ainda não estão disponíveis informações adicionais sobre seu desempenho clínico no mundo real no contexto do SUS.

## **10. INFORMAÇÕES ADICIONAIS**

Alfaelosulfase foi avaliada com recomendação positiva pelas agências de ATS da Austrália (34) e do Canadá (35). Na Escócia e Irlanda, a recomendação foi negativa devido a relação de custo-efetividade desfavorável (36). O medicamento foi incorporado no Reino Unido em 2015 mediante acordo de acesso gerenciado (37). Em 2021, o NICE reavaliou a incorporação, considerando as evidências obtidas durante o acordo, tendo concluído pela incorporação de rotina do medicamento. O relatório final da agência, publicado em 2022, aponta que a progressão da doença pareceu ocorrer de forma mais lenta com a utilização do medicamento, e com benefícios substanciais em qualidade de vida para os pacientes (38).

No horizonte tecnológico, não foram identificadas tecnologias em fase de pesquisa clínica 2, 3 ou 4 em andamento para o tratamento da MPS-IVA. Foram identificados dois pedidos de patente depositados no Brasil associados ao medicamento e sob titularidade da Biomarin, que seguem em análise pelo trâmite convencional do INPI: BR122019020930 e PI0906948.

## 11. COMPARAÇÃO ENTRE O ESPERADO NA INCORPORAÇÃO E O OBSERVADO NA REAVALIAÇÃO

O Quadro 2 apresenta uma comparação entre as informações disponíveis no momento da incorporação da alfaelossulfase para MPS-IVA no SUS, em 2018, e as informações obtidas nesta avaliação, três anos após a portaria de incorporação.

**Quadro 2.** Comparação entre os critérios esperados na incorporação do medicamento e os resultados encontrados

	<b>Esperado na incorporação</b>	<b>Observado</b>
<i>Benefícios clínicos</i>	Aumento da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos após 24 semanas de tratamento, comparado a placebo. Redução nos níveis de sulfato de queratana na urina.	Melhora na qualidade de vida (domínio autocuidado) após 120 semanas de tratamento, comparado ao basal, mas com valores semelhantes aos encontrados em controles históricos. Aumento da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos após 120 semanas de tratamento, comparado ao basal. Redução nos níveis de sulfato de queratana na urina.
<i>Data da efetiva disponibilização da tecnologia no SUS</i>	18 de junho de 2019	Fevereiro de 2021
<i>Preço de incorporação</i>	R\$ 2.351,29	R\$ 2.532,34
<i>Quantidade de pacientes atendidos no primeiro ano</i>	95	119, entre fevereiro e novembro de 2021
<i>Impacto orçamentário incremental no primeiro ano</i>	R\$ 156.489.434	R\$ 37.777.448,12, entre fevereiro e novembro de 2021

Os estudos observacionais disponíveis apontam que os benefícios identificados no curto prazo, por meio do ensaio clínico randomizado, foram mantidos por até 120 semanas. Nesse período também foi observada melhora no domínio de autocuidado, relacionado a qualidade de vida, nos pacientes que utilizaram alfaelossulfase. Não foram publicados novos ensaios clínicos randomizados após a incorporação do medicamento.

Observou-se que a efetiva implementação da tecnologia ocorreu após o prazo previsto de 180 dias. A compra realizada pelo Ministério da Saúde ocorreu com preço superior ao oferecido pela empresa para a incorporação, correspondente ao reajuste estabelecido pela CMED entre 2018 e 2020. Diante da implementação recente, não foi possível comparar se as estimativas de população e impacto orçamentário realizadas previamente a incorporação ocorreram de fato. Os dados parciais, que correspondem ao período entre fevereiro e novembro de 2021, apontam que apesar de o preço praticado e o número de pacientes atendidos terem sido superiores ao previsto, o impacto orçamentário observado foi consideravelmente inferior, devido ao acesso gradual dos pacientes ao medicamento ao longo do primeiro ano de incorporação.

## **12. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Após a incorporação da alfaelossulfase para MPS-IVA no SUS, em dezembro de 2018, ocorreu a elaboração e publicação do PCDT para a doença, em dezembro de 2019, e demais etapas logísticas para dispensação do medicamento. A primeira dispensação do medicamento pelo SUS, pela vida administrativa e na perspectiva do gestor federal, ocorreu em fevereiro de 2021. O preço praticado na compra foi 7,7% superior ao preço proposto pela empresa para incorporação.

Entre 2018 e 2021, não foram publicados novos ensaios clínicos randomizados com a tecnologia. Os estudos observacionais disponíveis indicam que os benefícios relacionados a mobilidade e parâmetros laboratoriais de ação da terapia enzimática observados no curto prazo (24 semanas) são mantidos no médio prazo (até 120 semanas). Diante da recente implementação da tecnologia, não foi possível observar seu desempenho no âmbito do SUS, tanto clínicos quanto financeiros.

Embora a certeza da evidência clínica incluída neste relatório seja muito baixa, devido ao desenho observacional, ausência de grupo controle e inclusão de poucos pacientes, é improvável que sejam conduzidos estudos com melhor certeza da evidência no médio prazo. A ausência de outra terapia específica para a doença, tanto no momento quanto no horizonte tecnológico, impede eticamente a condução de ensaios clínicos randomizados ou outros estudos com grupo controle em que não seja oferecido um tratamento ativo aos participantes. Adicionalmente, o caráter de doença rara limita o número de pacientes incluídos nos estudos.

## **13. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

O tema foi apresentado ao Plenário da Conitec em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 10 de fevereiro de 2022. Os membros do Plenário observaram as evidências científicas publicadas desde a incorporação e discutiram sobre as diferenças entre o impacto orçamentário observado e a estimativa no momento da incorporação, considerando a recente implementação efetiva da tecnologia no SUS. Apontou-se que as diferenças observadas ocorreram devido a entrada gradual dos pacientes para a dispensação administrativa do medicamento ao longo do primeiro ano de incorporação, fazendo-se necessária a observação da implementação a partir dos anos seguintes. Assim, os membros presentes recomendaram a continuidade do monitoramento da alfaelossulfase para mucopolissacaridose tipo IVa, uma vez que não foi possível obter informações completas sobre seu desempenho no SUS.

#### 14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blonde L, Khunti K, Harris SB, Meizinger C, Skolnik NS. Interpretation and impact of real-world clinical data for the practicing clinician. *Advances in therapy*. 2018;35(11):1763–1774.
2. Guerra-Júnior AA, De Lemos LLP, Godman B, Bennie M, Osorio-de-Castro CGS, Alvares J, et al. Health technology performance assessment: real-world evidence for public healthcare sustainability. *International journal of technology assessment in health care*. 2017;33(2):279–287.
3. Ballalai A, Souza NNR de, Silva JF de A da, Suavinha MM, Sousa C de F, Decimoni TC, et al. Dados de mundo real no processo de tomada de decisão: uma análise sob a perspectiva do sistema brasileiro de saúde suplementar. *J bras econ saúde (Impr)*. 2019;283–295.
4. Maloney MA, Schwartz L, O'Reilly D, Levine M. Drug disinvestment frameworks: components, challenges, and solutions. *International journal of technology assessment in health care*. 2017;33(2):261–269.
5. Brasil, Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário [Internet]. 1o ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [citado 8 de julho de 2021]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
6. Brasil, Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : avaliação de desempenho de tecnologias em saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 8 de julho de 2021]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/Diretrizes/DIRETRIZ\\_AdTS\\_final\\_ISBN.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/DIRETRIZ_AdTS_final_ISBN.pdf)
7. Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J. Real-World Evidence and Real-World Data for Evaluating Drug Safety and Effectiveness. *JAMA*. 4 de setembro de 2018;320(9):867–8.
8. Maissenhaelter BE, Woolmore AL, Schlag PM. Real-world evidence research based on big data: Motivation-challenges-success factors. *Onkologe (Berl)*. 2018;24(Suppl 2):91–8.
9. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. julho de 2017;121(3):227–40.
10. Sawamoto K, Álvarez González JV, Piechnik M, Otero FJ, Couce ML, Suzuki Y, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int J Mol Sci*. 23 de fevereiro de 2020;21(4):E1517.
11. Regier DS, Oetgen M, Tanpaiboon P. Mucopolysaccharidosis Type IVA. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., organizadores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 27 de janeiro de 2022]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148668/>
12. Pyeritz RE, Korf BR, Grody WW. *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics and genomics: foundations*. Academic Press; 2018.
13. Josahkian JA, Trapp FB, Burin MG, Michelin-Tirelli K, Magalhães APPS de, Sebastião FM, et al. Updated birth prevalence and relative frequency of mucopolysaccharidoses across Brazilian regions. *Genetics and Molecular Biology*. 2021;44(1).

14. Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, Harmatz P, Hughes D, Jones SA, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inher Metab Dis*. novembro de 2014;37(6):979–90.
15. Burton B, Guffon N, Ramaswami U, Chien Y-H, Hwu W-L, Lauw M, et al. Long-term treatment with elosulfase alfa has an acceptable safety profile for patients with Morquio syndrome type A: Real-world results from the Morquio A Registry Study (MARS). *Molecular Genetics and Metabolism*. 1o de fevereiro de 2020;129:S36.
16. Hendriksz CJ, Parini R, AlSayed MD, Raiman J, Giugliani R, Mitchell JJ, et al. Impact of long-term elosulfase alfa on activities of daily living in patients with Morquio A syndrome in an open-label, multi-center, phase 3 extension study. *Mol Genet Metab*. fevereiro de 2018;123(2):127–34.
17. Burton BK, Berger KI, Lewis GD, Tarnopolsky M, Treadwell M, Mitchell JJ, et al. Safety and physiological effects of two different doses of elosulfase alfa in patients with morquio a syndrome: A randomized, double-blind, pilot study. *Am J Med Genet A*. outubro de 2015;167A(10):2272–81.
18. Treadwell M, Harmatz PR, Burton BK, Mitchell JJ, Muschol N, Jones SA, et al. Impact of Elosulfase Alfa on Pain in Patients with Morquio A Syndrome over 52 Weeks: MOR-008: A Randomized, Double-Blind, Pilot Study. *J inborn errors metab screen* [Internet]. 16 de maio de 2019 [citado 27 de janeiro de 2022];5. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/jiems/a/HBRj6x7MmTwnW8rhCks6xHK/?lang=en>
19. Herdy AH, Ritt LEF, Stein R, Araújo CGS de, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. novembro de 2016 [citado 27 de janeiro de 2022];107:467–81. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/abc/a/ZTdX4PrRT8vvyJjwhJ9mPpK/?lang=en>
20. Jones SA, Bialer M, Parini R, Martin K, Wang H, Yang K, et al. Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) less than 5 y. *Pediatr Res*. dezembro de 2015;78(6):717–22.
21. Harmatz PR, Mengel E, Geberhiwot T, Muschol N, Hendriksz CJ, Burton BK, et al. Impact of elosulfase alfa in patients with morquio A syndrome who have limited ambulation: An open-label, phase 2 study. *Am J Med Genet A*. fevereiro de 2017;173(2):375–83.
22. Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Murray K, Peters H, Ketteridge D, Inwood A, et al. Safety and Efficacy of Elosulfase Alfa in Australian Patients with Morquio a Syndrome: A Phase 3b Study. *J inborn errors metab screen* [Internet]. 8 de maio de 2020 [citado 27 de janeiro de 2022];8. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/jiems/a/qk78sx4VkdKdWkGLTRMtrtQ/?lang=en>
24. Moisan L, Iannuzzi D, Maranda B, Campeau PM, Mitchell JJ. Clinical characteristics of patients from Quebec, Canada, with Morquio A syndrome: a longitudinal observational study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 29 de setembro de 2020 [citado 27 de janeiro de 2022];15(1):270. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01545-y>
25. Cleary M, Davison J, Gould R, Geberhiwot T, Hughes D, Mercer J, et al. Impact of long-term elosulfase alfa treatment on clinical and patient-reported outcomes in patients with mucopolysaccharidosis type IVA: results from a Managed Access Agreement in England. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 21 de janeiro de 2021 [citado 27 de janeiro de 2022];16(1):38. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01675-x>
26. Kılavuz S, Basaran S, Kor D, Bulut FD, Erdem S, Ballı HT, et al. Morquio A syndrome and effect of enzyme replacement therapy in different age groups of Turkish patients: a case series. *Orphanet J Rare Dis*. 22 de março de 2021;16(1):144.



27. Hendriksz CJ, Parini R, AlSayed MD, Raiman J, Giugliani R, Solano Villarreal ML, et al. Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab.* setembro de 2016;119(1–2):131–43.
28. Hendriksz CJ, Parini R, AlSayed MD, Raiman J, Giugliani R, Solano Villarreal ML, et al. Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab.* setembro de 2016;119(1–2):131–43.
29. Mitchell J, Ramaswami U, Longo N, Chien Y-H, Guffon N, Hwu W-L, et al. Long-term clinical outcomes of patients treated with elosulfase alfa: Five-year real-world results from the Morquio A Registry Study (MARS). *Molecular Genetics and Metabolism* [Internet]. fevereiro de 2020 [citado 27 de janeiro de 2022];129(2):S112. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S109671921931131X>
30. Berger KI, Burton BK, Lewis GD, Tarnopolsky M, Harmatz PR, Mitchell JJ, et al. Cardiopulmonary exercise testing reflects improved exercise capacity in response to treatment in Morquio A patients: results of a 52-week pilot study of two different doses of elosulfase alfa. In: *JIMD Reports*, Volume 42. Springer; 2017. p. 9–17.
31. Hughes D, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Mengel KE, Parini R, et al. Clinical outcomes in a subpopulation of adults with Morquio A syndrome: results from a long-term extension study of elosulfase alfa. *Orphanet J Rare Dis.* 23 de maio de 2017;12(1):98.
32. Hendriksz CJ, Berger KI, Parini R, AlSayed MD, Raiman J, Giugliani R, et al. Impact of long-term elosulfase alfa treatment on respiratory function in patients with Morquio A syndrome. *J Inherit Metab Dis.* novembro de 2016;39(6):839–47.
33. Ferré F, Oliveira G de, Queiroz M de, Gonçalves F. Sala de Situação aberta com dados administrativos para gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de tecnologias providas pelo SUS. *Anais do Simpósio Brasileiro de Computação Aplicada à Saúde (SBCAS)* [Internet]. 15 de setembro de 2020 [citado 27 de novembro de 2020];392–403. Disponível em: <https://sol.sbc.org.br/index.php/sbcas/article/view/11530>.
34. Australia. Australian Government Department of Health Life Saving Drugs Program – Mucopolysaccharidosis type IVA (MPS IVA) – Guidelines |. Disponível em: <https://www.health.gov.au/resources/publications/lstdp-mpsiva-guidelines> Acesso em: 30/10/2021.
35. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Elosulfase alfa (Vimizim). Approval document . 2016. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0456\\_complete\\_Vimizim\\_May-26\\_16.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0456_complete_Vimizim_May-26_16.pdf).
36. Scottish Medicines Consortium (SMC). Elosulfase alfa (Vimizim). Approval summary . 2015. Disponível em: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1606/elosulfase\\_alfa\\_vimizim\\_final\\_august\\_2015\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1606/elosulfase_alfa_vimizim_final_august_2015_for_website.pdf) Acesso em: 28/10/2021.
37. NICE. Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type Iva. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst2> Acesso em: 30/10/2021.
38. NICE. Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type 4A (review of HST2). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-hst10027/documents/final-evaluation-determination-document>. Acesso em: 30/03/2022.

## ANEXO 1 - Parecer Técnico Científico

### 1. CONTEXTO

#### 1.1. Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia, efetividade e segurança do medicamento alfaelosulfase para o tratamento da MPS-IVA.

### 2. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

Considerando o contexto exposto anteriormente, utilizou-se a seguinte pergunta estruturada para nortear o desenvolvimento deste PTC (**Quadro 1**):

**Pergunta:** A alfaelosulfase é efetiva e segura no tratamento da MPS-IVA?

**Quadro 1** – Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfechos]).

<b>População</b>	Pacientes com MPS-IVA
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Alfaelosulfase, de acordo com dose preconizada em bula.
<b>Comparador</b>	Placebo ou tratamento padrão/controle histórico
<b>Desfechos (outcomes)</b>	<p><b>Desfechos críticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(i) Dor (escala APPT)</li> <li>(ii) Qualidade de vida (escala MPS-HAQ - domínio autocuidado)</li> <li>(iii) Qualidade de vida (escala MPS-HAQ - domínio mobilidade)</li> <li>(iv) Qualidade de vida (escala MPS-HAQ - domínio assistência de cuidador)</li> <li>(v) Eventos adversos graves</li> </ul> <p>* MPS-HAQ = <i>Mucopolysaccharidoses Health Assessment Questionnaire</i>.</p> <p><b>Desfechos importantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(i) Sobrevida</li> <li>(ii) Resistência/capacidade funcional (Teste de caminhada em 6 minutos)</li> <li>(iii) Resistência/capacidade funcional (Teste de subida em escada em 3 minutos)</li> </ul> <p><b>Desfechos de menor importância:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(i) Função pulmonar avaliada por capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado (VEF) e ventilação voluntária máxima (VVM)</li> <li>(ii) Sulfato de queratana normalizado para creatinina na urina</li> <li>(II) Alterações cardíacas (avaliadas com ecocardiograma)</li> </ul>
<b>Delineamento de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado (ECR) e não randomizado, estudos observacionais com dados de mundo real (incluindo série de casos com mais de 10 pacientes)

## 2.1. População

### Definição

As mucopolissacaridoses (MPSs) são um grupo de seis doenças metabólicas hereditárias, raras e progressivas. Tratam-se, em sua maioria, de patologias com herança autossômica recessiva, com exceção da MPS II, cuja herança é ligada ao X. As MPSs são causadas pela deficiência de enzimas responsáveis pela degradação de glicosaminoglicanos (GAGs) nos lisossomos, levando ao acúmulo desses polissacarídeos nos tecidos e na matriz extracelular, com consequente disfunção de diversos órgãos/sistemas. Os GAGs acumulados são secretados na circulação sanguínea e, em seguida, excretados na urina <sup>4</sup>. A MPS-IVA (ou síndrome de Morquio A; MIM 253000), um dos subtipos da doença, é caracterizada pela deficiência da enzima N-acetilglucosamina-6-sulfatase (GALNS), que causa um acúmulo de sulfato de queratana e condroitina-6-sulfato em vários tecidos, principalmente ossos, cartilagens, válvulas cardíacas e córneas, levando à displasia esquelética com ossificação incompleta e falhas no crescimento <sup>5</sup>.

O espectro fenotípico dos pacientes pode variar de uma forma severa, com progressão rápida, a um quadro tardio, com evolução lenta. No geral, os pacientes com MPS-IVA parecem saudáveis no período neonatal. No entanto, na forma grave da doença, é possível visualizar anormalidades ósseas na coluna por meio de radiografias ao nascimento <sup>5</sup>, essas se tornam mais aparente entre um e três anos de idade. As primeiras manifestações clínicas da forma grave da doença são, geralmente, cifoescoliose, *genu valgum* (joelho voltado para dentro) e *pectus carinatum* (peito abaulado). Formas lentamente progressivas podem não ser evidentes até o final da infância ou adolescência, manifestando-se pela primeira vez como problemas nos quadris (dor, rigidez e doença de *Legg-Calvé-Perthes*) <sup>6</sup>.

O envolvimento esquelético progressivo leva à baixa estatura e, eventualmente, à dor incapacitante, artrite e mobilidade limitada. Como consequência, muitos adolescentes e adultos jovens com MPS-IVA preferem usar cadeiras de rodas motorizadas <sup>7</sup>. Os principais efeitos da doença fora do sistema esquelético incluem comprometimento respiratório, apneia obstrutiva do sono, doença cardíaca valvular, deficiência auditiva, deficiência visual devido à opacificação da córnea, anormalidades dentárias e hepatomegalia. A compressão da medula espinhal é uma complicação comum que resulta em comprometimento neurológico <sup>6</sup>.

Diferente dos outros subtipos, o tipo IVA tem mínimo impacto nas funções cognitivas dos indivíduos <sup>4</sup>, apesar de alguns autores indicarem atraso no desenvolvimento e dificuldade no aprendizado mais comuns se comparado a crianças não afetadas pela doença <sup>8</sup>.

### Aspectos epidemiológicos

Khan *et al* (2017) fizeram um estudo epidemiológico retrospectivo, coletando informações sobre MPSs em diferentes locais do mundo e indicaram uma prevalência de 1,04 a 4,80 casos para cada 100.000 nascidos vivos, podendo variar de acordo com o país, a região ou a etnia de origem. Os autores destacaram que as mutações das MPSs têm influência geográfica, ou seja, há alguns tipos que são mais predominantes em certas localidades, sem uma distribuição igualitária <sup>4</sup>. Sendo assim, para a MPS-IVA, há uma ampla variação de frequência <sup>9</sup>. Sua prevalência global estimada é de aproximadamente 1:200.000 nascidos vivos <sup>7</sup>.

Em relação ao Brasil, a prevalência ao nascimento calculada para MPSs, usando os dados de 1994 a 2018, foi de 1,57:100.000 nascidos vivos. Para MPS-IVA, foi de 0,15:100.000 nascidos vivos. O maior coeficiente de prevalência ao nascimento encontrado por Josahkian *et al* (2021) foi no sul do Brasil (0,25:100.000) e o menor na região norte (0,05:100.000) <sup>10</sup>.

### Aspectos diagnósticos

O diagnóstico de MPS-IVA envolve avaliação clínica, bioquímica (presença de GAGs urinários e sanguíneos), achados radiográficos, teste enzimático (atividade da GALNS) e molecular <sup>11</sup>. Geralmente, a MPS-IVA é clinicamente presumida devido a achados clínicos e/ou radiográficos multissistêmicos progressivos. A avaliação de GAG urinários e testes de atividade enzimática em uma mancha de sangue seco são frequentemente utilizados e podem ser importantes para levantar suspeitas MPS-IVA <sup>12</sup>. No entanto, o diagnóstico definitivo ocorre através da identificação de baixa atividade da GALNS em cultura de fibroblastos ou leucócitos ou de variantes patogênicas bialélicas no gene GALNS identificadas em testes genéticos moleculares <sup>6</sup>.

O diagnóstico de MPS-IVA é um desafio devido à raridade da doença e às semelhanças com outras doenças de armazenamento lisossomal e displasias esqueléticas <sup>12</sup>, ao passo que estabelecer um diagnóstico rápido e preciso é fundamental, devido à rápida progressão <sup>12</sup>. De acordo com o *International Morquio A Registry*, menos de 50% dos pacientes com MPS-IVA são diagnosticados antes dos 5 anos de idade. Os dados desse registro também mostraram que os sinais iniciais mais comuns, e que podem servir de alerta, são baixa estatura (49,9%), *genu valgum* (45,1%), cifose (44,4%), *pectus carinatum* (43,6%) e marcha anormal (37,8%) <sup>5</sup>.

Para direcionar a investigação diagnóstica das MPSs, algoritmos têm sido elaborados <sup>13-15</sup>. Em 2009, por exemplo, Cimaz e colaboradores fizeram um fluxograma iniciado com a pergunta “Contraturas conjuntas?” para os casos de mucopolissacaridoses atenuadas e, à medida que se avança pelas questões seguintes do processo decisório, outras condições vão sendo excluídas até considerar a hipótese do diagnóstico de MPS, cujo subtipo precisa, então, ser estabelecido por testes enzimáticos <sup>14</sup>. Guffon *et al* (2019) trazem uma atualização desse algoritmo, que também não é exclusivo para a MPS-IVA e procura desconsiderar algumas opções de doença até chegar à mucopolissacaridose <sup>13,15</sup>. Para MPS-IVA, Wood e colegas (2013) apresentaram caminhos para diagnóstico quando se há suspeita clínica da

doença e imagens radiográficas do indivíduo à disposição, que se resumem em triagem da urina ou análise de mancha de sangue seco, seguidos de análise da atividade enzimática e, se necessário, avaliação molecular para confirmação das possíveis mutações<sup>16</sup>.

### Aspectos prognósticos

Os testes usados para diagnóstico da MPS-IVA são fundamentais, também, para prognóstico do fenótipo clínico<sup>17</sup>. A extensão do acometimento ósseo (ossos planos do crânio, quadril, esterno e costelas; coluna; ossos curtos e longos; ossos sesamóides), da traqueia, vasos e órgãos são alguns dos principais determinantes<sup>6,17</sup>. Mas também, variantes genéticas no gene GALNS previstas para afetar gravemente a função da proteína, como deleções e mutações sem sentido (*nonsense*), são comuns em indivíduos com prejuízo rápido e progressivo do crescimento. A localização dessas variantes na estrutura terciária da proteína GALNS pode determinar a gravidade do fenótipo, podendo ser aquelas que interferem na ponte salina, alteram o sítio ativo ou destroem o núcleo hidrofóbico associadas a um fenótipo grave, e/ou aquelas localizadas na superfície da proteína associadas a um fenótipo mais brando<sup>6</sup>.

Apesar da complexidade da avaliação da progressão dos sintomas na MPS-IVA, alguns testes têm sido amplamente utilizados, especialmente no âmbito da pesquisa clínica<sup>6,17</sup>. O **Quadro 2** apresenta algumas das principais ferramentas para isso.

**Quadro 2** – Ferramentas disponíveis para avaliação de pacientes com Mucopolissacaridose do tipo IV A.

Teste	Objetivo	Método	Resultado/Mensuração
Teste de caminhada em 6 minutos <sup>6,18</sup>	Capacidade funcional e resistência	Caminhar o mais longe possível durante 6 minutos. Pode-se avaliar dispneia e necessidade de suplementos com oxigênio.	Distância caminhada em metros.
Teste de caminhada cronometrada de 25 pés <sup>19</sup>	Resistência e mobilidade	Velocidade para caminhar determinada distância (por exemplo, 7,62 metros)	Tempo (em décimos de segundo) para percorrer a distância determinada.
Teste cardiopulmonar de exercício <sup>20</sup>	Capacidade funcional e resistência	Resposta pulmonar, cardiovascular e musculoesquelética medida em relação a um exercício (por exemplo, bicicleta ergométrica).	Avaliação da normalidade dos parâmetros de frequência respiratória e cardíaca, pressão arterial, limiar ventilatório anaeróbio, oximetria e outros.
Testes de força muscular (de extensão do joelho, de flexão do joelho ou de flexão do cotovelo) <sup>21</sup>	Capacidade funcional e resistência	Testar músculos das extremidades superiores e inferiores contra a resistência e classificar a força do paciente em uma escala de 0 a 5 pontos.	Classificação de acordo com a numeração na escala: 0 - Sem ativação muscular 1 - Ativação do traço do músculo, como uma contração muscular, sem atingir a amplitude total de movimento 2 - Ativação muscular com gravidade eliminada, alcançando amplitude total de movimento 3 - Ativação muscular contra a gravidade, amplitude total de movimento

RELATÓRIO DE  
**MONITORAMENTO  
DE TECNOLOGIAS**

			<p>4 - Ativação muscular contra alguma resistência, amplitude total de movimento</p> <p>5 - Ativação muscular contra a resistência total do examinador, amplitude total de movimento</p>
<i>Adolescent Pediatric Pain Tool (APPT)</i> <sup>22</sup>	Dor	Composto por 3 partes: um diagrama de contorno corporal com uma vista frontal e posterior do corpo; uma escala de classificação gráfica de palavras; e uma lista de 67 descritores de qualidade da dor.	Diagrama utilizado para marcar localização da dor, enquanto a escala mede a intensidade (variando de 'sem dor', 'pouca dor', 'dor média' e 'pior dor possível', conforme aumenta numeração) e lista para avaliar quatro dimensões da dor (sensorial, afetiva, avaliativa e temporal).
<i>Mucopolysaccharidoses Health Assessment Questionnaire (MPS-HAQ)</i> <sup>23,24</sup>	Capacidade funcional diária	Questionário composto por um “Índice de Deficiência”, uma escala visual analógica de dor e outra de <i>status</i> clínico.	O índice avalia o nível de funcionalidade dos movimentos e das atividades locomotoras. Já as escalas mensuram, respectivamente, a intensidade da dor e a saúde geral do paciente.
<i>Teste de subida em escada em 3 minutos</i> <sup>25-27</sup>	Capacidade funcional e resistência	Subir degraus de escadas em 3 minutos, podendo descansar ou usar o corrimão.	Número de degraus subidos durante o período ou por minuto.
Capacidade vital forçada (CVF) <sup>28</sup>	Teste de função pulmonar para mecânica e resistência	Quantidade máxima de ar exalado com força a partir de uma inalação total. É composto pela soma do volume corrente, do volume de reserva inspiratório e do volume de reserva expiratório.	Volume acima de 80% (valor normal)
Volume expiratório forçado (VEF) <sup>28</sup>	Teste de função pulmonar para mecânica e resistência	Quantidade de ar exalado abruptamente, podendo ser medido em 1 (VEF <sub>1</sub> ) ou 6 segundos (VEF <sub>6</sub> ).	Volume acima de 80% para VEF <sub>1</sub> (valor normal).  Já para VEF <sub>6</sub> , existe pouca informação sobre as previsões do volume esperado.
Ventilação voluntária máxima (VVM) <sup>29,30</sup>	Teste de função pulmonar para mecânica e resistência	Avalia a quantidade máxima de ar que um indivíduo pode inspirar e expirar voluntariamente em um minuto.  Os indivíduos são instruídos a respirar rápida e profundamente por 15 a 30 segundos e os volumes ventilatórios são registrados.	Volume máximo (L/min) para um determinado período de tempo.

O acordo de acesso gerenciado à alfaelossulfase do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) determinou critérios para a manutenção do tratamento com o medicamento, com base em resultados de estudos clínicos e aprovação de um grupo de especialistas<sup>31</sup>. Sendo a MPS-IVA uma doença rara, progressiva e multissistêmica, e dada a falta de métodos bem estabelecidos para avaliação do prognóstico da doença e resposta à terapia, os critérios

estabelecidos pelo NICE - descritos no **Quadro 3** - podem ser norteadores dos cuidados da doença frente ao impacto dos resultados clínicos dos pacientes.

**Quadro 3** - Critérios do NICE para manutenção do tratamento com alfaelosulfase.

Critérios	População	Impacto nos resultados clínicos
Clínicos <sup>a</sup>	Pacientes sem uso prévio de alfaelosulfase (após o primeiro ano de tratamento)	Melhoria na distância do teste de caminhada de 6 minutos ou de caminhada cronometrada de 25 pés (7,6 m) de $\geq 10\%$ acima do resultado basal ou estabilização após melhora de 10%
		Melhoria em CVF ou VEF1 de $\geq 5\%$ acima do resultado basal ou estabilização após 1 ano <sup>c</sup>
		Declínio na fração de ejeção do ventrículo esquerdo de $< 10\%$ do resultado basal <sup>d</sup>
		Declínio de sulfato de queratina de $\geq 20\%$ do resultado basal
	Pacientes que participaram de estudos ou recebendo alfaelosulfase por $> 12$ meses	Teste de caminhada de 6 minutos ou de caminhada cronometrada de 25 pés permanece $\geq 5\%$ acima do resultado basal no início do tratamento
		CVF ou VEF1 permanecem $\geq 2\%$ acima do resultado basal no início do tratamento <sup>c</sup>
		Declínio na fração de ejeção do ventrículo esquerdo de $< 10\%$ do resultado basal <sup>d</sup>
		Níveis de sulfato de queratina permanecem reduzidos $\geq 20\%$ do resultado basal
Resultados relatados pelo paciente <sup>b</sup>	Todos os pacientes	Pontuação EQ-5D-5L OU pontuação MPS-HAQ domínio de assistência de cuidador
		Inventário de Depressão Beck ( $\geq 13$ anos)
		Escore de intensidade da dor APPT/BPI (dependendo da idade)

CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF<sub>1</sub>: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; EQ-5D-5L: EuroQol - 5 dimensões - 5 níveis; MPS-HAQ: *Mucopolysaccharidoses Health Assessment Questionnaire*; APPT: *Adolescent Pediatric Pain Tool*; BPI: *Brief Pain Inventory*. <sup>a</sup> Cumprir 4/5 dos critérios de resposta. <sup>b</sup> Nenhuma alteração desfavorável no valor numérico de 2/3 critérios de resposta. Não foi especificado como a mudança desfavorável foi definida para cada instrumento. <sup>c</sup> Avaliação por espirometria. <sup>d</sup> Avaliação por ecocardiograma. Adaptado de Cleary et al. (2021).

## 2.2. Intervenção

A alfaelosulfase é uma versão sintética da enzima GALNS, indicada como uma terapia de reposição enzimática para MPS-IVA<sup>32-36</sup>. Sua produção ocorre por um método conhecido como tecnologia de DNA recombinante, quando se introduz um gene em células capazes de produzir determinado composto - neste caso, a enzima de interesse<sup>34</sup>. Atualmente, Vimizim® (alfaelosulfase) é o medicamento referência e foi considerado um “medicamento órfão” por ser utilizado para uma doença rara<sup>34,36</sup>.

O mecanismo de ação da alfaelosulfase se resume na absorção pelos lisossomos e, em seguida, no catabolismo de substratos glicosaminoglicanos, dessa forma, esses compostos não se acumulam nas células dos pacientes que têm ausência da enzima original<sup>32-36</sup>. O medicamento é administrado via infusão intravenosa, diluído em solução de cloreto

de sódio a 0,9% para injeção intravenosa. O preparado e administrado deve ser realizado sob supervisão de um profissional de saúde capacitado para lidar com emergências médicas <sup>35</sup>.

### Aspectos regulatórios

A alfaelosulfase (Vimizim<sup>®</sup>) foi aprovada para o tratamento da MPS-IVA pelas agências sanitárias dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration - FDA*), europeia (*European Medicines Agency – EMA*) e brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa) em 2014 <sup>(34–37)</sup>. Também foi aprovada no Canadá e na Austrália <sup>37</sup>, enquanto na Escócia o medicamento foi negado em razão de que a justificativa da fabricante para o custo de tratamento foi insuficiente e a empresa não apresentou uma análise econômica robusta <sup>38</sup>. Informações da bula do Brasil para a alfaelosulfase estão listadas no **quadro 4**.

**Quadro 4** – Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Alfaelosulfase.
<b>Nomes comerciais</b>	Vimizim <sup>®</sup> .
<b>Apresentação</b>	Solução para diluição para infusão de 1 mg/mL de alfaelosulfase em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 5 mL.
<b>Fabricante</b>	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, distribuído no Brasil por BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Uso adulto e pediátrico - Indicado para pacientes com MPS-IVA.
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento da MPS-IVA.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	A dose recomendada de Vimizim <sup>®</sup> é de 2 mg por kg de peso corporal, administrados uma vez por semana em infusão intravenosa durante aproximadamente 4 horas.
<b>Contraindicações</b>	O medicamento é contra-indicado em casos de hipersensibilidade grave ou com risco à vida ao princípio ativo ou a qualquer excipiente listado na composição, se a hipersensibilidade não for controlável.
<b>Cuidados e precauções</b>	Se ocorrerem reações alérgicas graves, interromper imediatamente a infusão e iniciar tratamento médico adequado. Necessidade de cuidado ao reintroduzir o medicamento. Atentar-se para reações à infusão, que podem incluir essas reações alérgicas graves. O medicamento deve ser usado durante a gravidez somente quando claramente necessário. Quanto à lactação, considerar o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia com o medicamento para a mãe. Para crianças, o uso deve ser iniciado o mais cedo possível e, para pacientes com 65 anos ou mais, não foram realizados ensaios clínicos, de forma que não se sabe se respondem de modo diferente dos pacientes mais jovens. Também não foram feitos estudos sobre os efeitos dos medicamentos na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas e sobre interações medicamentosas.
<b>Eventos adversos</b>	Reações adversas importantes incluem as relacionadas à infusão (mais comumente relatadas), as alérgicas graves e a anafilaxia. Por outro lado, os eventos adversos muito comuns são cefaleia, tontura, dispneia, calafrios, pirexia, diarreia, vômito, dor (orofaríngea, abdominal superior e abdominal) e náusea. Mialgia é uma reação comum.

Fonte: Bula do medicamento <sup>36</sup>.



### Preço disponível para a tecnologia

O **Quadro 5** apresenta o preço da alfaelosulfase de acordo com a tabela CMED, considerando uma estimativa semanal, mensal e anual.

**Quadro 5** – Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

Apresentação	Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%*	Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%*	Preço praticado em compras públicas	Preço semanal**	Preço mensal**	Preço anual**
Vimizim® – 5 MG SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 5 ML	R\$ 2829,39	R\$ 3545,54	Não encontrado preço no Banco de Preços em Saúde (BPS) <sup>42</sup>	R\$ 396.114,60	R\$ 1.584.458,40	R\$ 20.597.959,20

Fontes: \*Tabela CMED. Acesso em 22/10/2021<sup>43</sup>. \*\* Para posologia de 2 mg/kg/semana, PMVG com ICMS de 0% e paciente adulto com 70 kg. Legenda.

### Disponibilidade no SUS

A alfaelosulfase está incluída na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, com indicação para MPS-IVA<sup>44</sup>.

### Disponibilidade na Saúde Suplementar

A alfaelosulfase não faz parte do rol de medicamentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

### Disponibilidade em outras agências de ATS no mundo

Em 2015 o NICE<sup>45</sup>, do Reino Unido, recomendou a alfaelosulfase (Vimizim®) como um possível tratamento para pessoas com MPS-IVA, vinculada a inscrição das mesmas no acordo de acesso gerenciado, respeitando alguns critérios: os pacientes devem ter diagnóstico confirmado de MPS-IVA, de acordo com os critérios recomendados em Wood *et al* (2013)<sup>16</sup>, ter teste enzimático confirmado, sulfato de queratana aumentado na urina e análise de mutação. O acordo de acesso gerenciado foi publicado em 2015 e permaneceria em vigor até a publicação de uma avaliação de tecnologia altamente especializada do NICE para alfaelosulfase ou por, no máximo, 5 anos.

No entanto, o *NHS England and Improvement* e o NICE concordaram em estender o acesso e o financiamento do produto por um período prolongado, sob um “acordo de acesso gerenciado reajustado”, com início em 15 de dezembro de 2020 e que permaneceria em vigor até a publicação da orientação final do NICE ou 15 de dezembro de 2021, o que ocorresse primeiro. Em outubro de 2021, foi realizado um acordo em que o NHS England e a BioMarin concordaram em uma nova extensão do acordo de acesso gerenciado que garantirá que os pacientes possam continuar

a acessar e iniciar o tratamento com alfaelosulfase durante o período restante da reavaliação do NICE, que está programada para ocorrer até 31 de março de 2022.

No Canadá, o *Canadian Drug Expert Committee* (CADTH)<sup>46,47</sup> recomendou, em 2016, o reembolso do tratamento com alfaelosulfase para MPS-IVA, desde que sejam cumpridas as seguintes condições: 1. redução substancial do custo do medicamento; 2. tratamento realizado sob supervisão de especialista com experiência no diagnóstico e gestão da condição; 3. estabelecimento e documentação de objetivos de tratamento para cada paciente, com reavaliação periódica, e interrupção do tratamento caso os objetivos não sejam atingidos. Como critério clínico, o paciente deve ter diagnóstico de MPS-IVA confirmado por ensaio enzimático para a atividade de GALNS.

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC)<sup>38,48</sup> não recomendou alfaelosulfase para o tratamento da MPS-IVA em pacientes de todas as idades, por avaliar que a justificativa da fabricante do custo do tratamento em relação ao seu benefício não foi suficiente, e que a empresa não apresentou análise econômica suficientemente robusta. Enquanto isso, em 2016, na Irlanda, o *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE)<sup>49</sup> não recomendou o reembolso, porque considerou que a relação custo-eficácia não foi demonstrada. No entanto, em maio de 2018, o *Health Service Executive* aprovou o reembolso após negociações confidenciais de preço.

Na Austrália<sup>50,51</sup>, o Ministério da Saúde aprovou o fornecimento do fármaco através do seu programa “*Life Saving Drugs*”. Para elegibilidade inicial, o diagnóstico de MPS-IVA deve ser confirmado por sulfato de queratana elevado (realizado pelo *National Referral Laboratory no Women's and Children's Hospital*) e deficiência na atividade de GALNS. O teste genético para mutações no gene GALNS deve ser realizado em um laboratório credenciado para confirmação do diagnóstico de MPS-IVA em até 6 meses após início da aceitação no programa, e os resultados reportados ao programa.

### 2.3. Comparador

Os comparadores considerados neste PTC foram o placebo e a terapia padrão/controle histórico no tratamento da MPS-IVA.

### 2.4. Desfechos

A avaliação da eficácia/efetividade da alfaelosulfase na MPS-IVA torna-se um desafio pelo caráter multissistêmico da doença. No dia 30 de setembro de 2021, uma busca foi realizada na plataforma COMET<sup>52</sup>, e nenhum estudo específico foi encontrado com a caracterização dos desfechos de relevância para a MPS-IVA. Assim, com base das características prognósticas, relevância clínica e impacto de alguns resultados em saúde no dia a dia dos pacientes portadores de MPS-IVA, diversos desfechos, com diferentes relevâncias, foram incluídos nesse parecer:

#### **Desfechos críticos:**

- (i) Dor (escala APPT)
- (ii) Qualidade de vida (escala MPS-HAQ - domínio autocuidado)

- (iii) Qualidade de vida (escala MPS-HAQ - domínio mobilidade)
- (iv) Qualidade de vida (escala MPS-HAQ - domínio assistência de cuidador)
- (v) Eventos adversos graves

**Desfechos importantes:**

- (i) Sobrevida
- (ii) Resistência/capacidade funcional (Teste de caminhada em 6 minutos)
- (iii) Resistência/capacidade funcional (Teste de subida em escada em 3 minutos)

**Desfechos de menor importância:**

- (i) Função pulmonar avaliada por capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado (VEF) e ventilação voluntária máxima (VVM)
- (ii) Sulfato de queratina normalizado para creatinina na urina
- (iii) Alterações cardíacas (avaliadas com ecocardiograma)

A sobrevida foi considerada um desfecho importante e não crítico pois esses pacientes em geral tem uma sobrevida longa comparada a outras MPSs, entretanto as disfunções causadas pela doença, poderiam causar complicações e agravamento de condições de saúde que poderiam encurtar o tempo de vida.

Os testes de caminhada de 6 minutos e teste de subida em escada de 3 minutos são utilizados como parte da avaliação rotineira da capacidade funcional e resistência, e é também amplamente usado nos estudos clínicos, sendo usado como desfecho substituto no teste de novos medicamentos. Entretanto, não foram encontrados estudos específicos correlacionando esse teste com a qualidade de vida em pacientes com MPS IVA. Mais informações sobre esses testes podem ser consultadas no **Quadro 2**.

## 2.5. Tipos de estudo

ECRs e ensaios clínicos não randomizados, e estudos observacionais com dados de mundo real (incluindo série de casos com mais de 10 pacientes). A inclusão de estudos observacionais se justifica devido a MPS-IVA se caracterizar como uma doença rara e devido a necessidade de encontrar evidências com desfechos a longo prazo e com dados de mundo real, ou seja, coletados rotineiramente na prática clínica.

### 3. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

#### 3.1. Termos de busca e bases de dados

##### Identificação dos ECRs

Como a alfaelosulfase se encontra aprovada apenas para pacientes com MPS-IVA, a busca foi abrangente para termos MeSH e sinônimos da intervenção de interesse (alfaelosulfase). As buscas foram realizadas em 30 de setembro de 2021, nas bases de dados: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library, LILACS (via BVS), BRISA/RedTESA (via BVS), Medrxiv, OpenGrey e ClinicalTrials.Gov. O **quadro 6** detalha as estratégias de busca utilizadas para identificar os estudos relevantes e o número de publicações encontradas.

**Quadro 6** – Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
MEDLINE (via Pubmed)	"GALNS protein, human" [Supplementary Concept] OR alfa elosulfase OR N-acetylgalactosamine-6-sulfatase, human OR mucopolysaccharidosis type IVA protein, human OR galactose-6-sulfate sulfatase, human OR GALNAC6S protein, human OR Morquio syndrome protein, human OR galactosamine (N-acetyl)-6-sulfate sulfatase, human OR Vimizim OR elosulfase alfa OR BMN-100 OR BMN 110	172
EMBASE	'elosulfase alfa'/exp OR 'bmn 110' OR 'bmn110' OR 'elosulfase alfa' OR 'elosulfase alpha' OR 'recombinant n acetylgalactosamine 6 sulfatase' OR 'rhgalns' OR 'vimizim' AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	136
Cochrane Library	#1 GALNS protein, human #2 alfa elosulfase #3 N acetylgalactosamine 6 sulfatase #4 mucopolysaccharidosis type IVA protein, human #5 galactose 6 sulfate sulfatase #6 Morquio syndrome protein, human #7 Vimizim #8 BMN-100 #9 BMN 110 #10 elosulfase alpha #11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	49
LILACS (via BVS)	("alfa elosulfase") OR ("N-acetylgalactosamine-6-sulfatase, human") OR ("mucopolysaccharidosis type IVA protein, human") OR ("galactose-6-sulfate sulfatase, human") OR ("GALNAC6S protein, human") OR ("Morquio syndrome protein, human") OR ("galactosamine (N-acetyl)-6-sulfate sulfatase, human") OR ("Vimizim") OR ("elosulfase alfa") OR ("BMN-100") OR ("BMN 110")	3
BRISA/RedTESA (via BVS)		2
Medrxiv	alfa elosulfase = 0 BMN-100 = 0 elosulfase alpha = 0 N-acetylgalactosamine-6-sulfatase, human = 0 mucopolysaccharidosis type IVA protein, human = 2 galactose-6-sulfate sulfatase, human = 0 GALNAC6S protein= 0 Morquio syndrome protein = 0 galactosamine (N-acetyl)-6-sulfate sulfatase = 0 Vimizim = 0	2
OpenGrey	alfa elosulfase = 0 BMN-100 = 0 elosulfase alpha = 0 N-acetylgalactosamine-6-sulfatase, human = 0 mucopolysaccharidosis type IVA protein, human = 0 galactose-6-sulfate sulfatase, human = 0 GALNAC6S protein= 0	0

	Morquio syndrome protein = 0 galactosamine (N-acetyl)-6-sulfate sulfatase = 0 Vimizim = 0	
ClinicalTrials.Gov	alfa elosulfase OR Vimizim OR elosulfase alfpha OR BMN-100 OR BMN 110 OR BMN-110	12

### 3.2. Seleção de estudos

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®<sup>53</sup>. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes. As divergências foram discutidas até chegar a um consenso ou foram arbitradas por um terceiro pesquisador.

#### Critérios de elegibilidade

**(a)** Tipos de participantes: Pacientes com MPS-IVA.

**(b)** Tipo de intervenção: Alfaelossulfase.

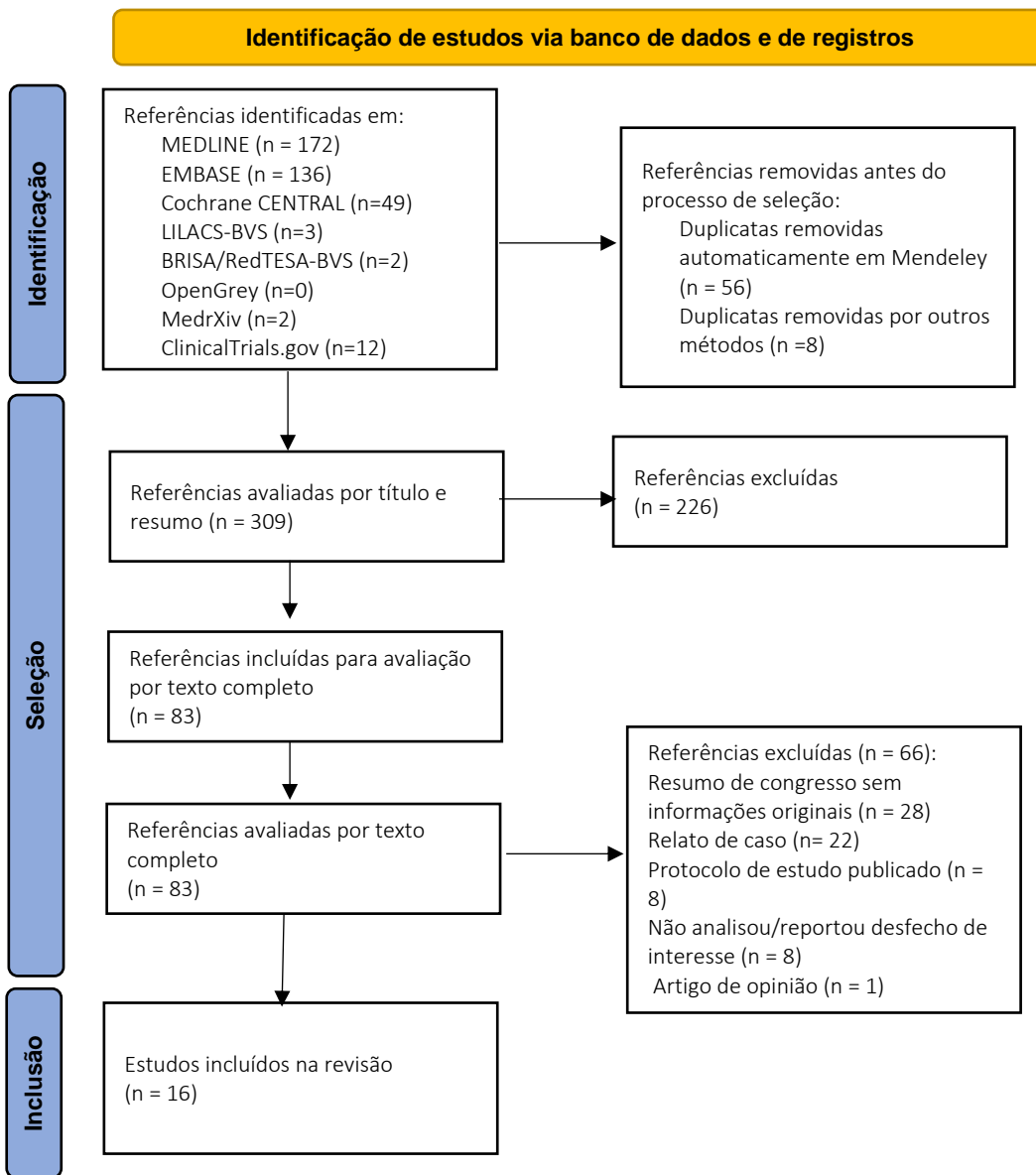
**(c)** Tipos de estudos: ECR, ensaios clínicos não randomizados, estudos observacionais, séries de casos (incluindo mais de 10 pacientes em uso de alfaelossulfase)

**(d)** Desfechos: Desfechos críticos: (i) Dor; (ii) Qualidade de vida (escala MPS-HAQ - domínio autocuidado); (iii) Qualidade de vida (escala MPS-HAQ - domínio mobilidade); (iv) Qualidade de vida (escala MPS-HAQ - domínio assistência de cuidador); (v) Eventos adversos graves. Desfechos importantes: (i) Sobrevida; (ii) Resistência/capacidade funcional (Teste de caminhada em 6 minutos); (iii) Resistência/capacidade funcional (Teste de subida em escada em 3 minutos). Desfechos de menor importância: (i) Função pulmonar avaliada por capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado (VEF) e ventilação voluntária máxima (VVM); (ii) Sulfato de queratina normalizado para creatinina na urina; (II) Alterações cardíacas (avaliadas com ecocardiograma).

**(e)** Critérios de exclusão: Relatos de caso, artigos de opinião, estudos que não avaliaram os desfechos de relevância (ex. imunogenicidade), protocolos de estudos já publicados e resumos de congresso com informações duplicadas de estudos originais incluídos.

Na busca foram identificadas 83 publicações potencialmente elegíveis por busca sistemática. Após a leitura dos textos completos, foram excluídas 66 publicações, cujos motivos estão descritos na **figura 1** e no **apêndice 1**.

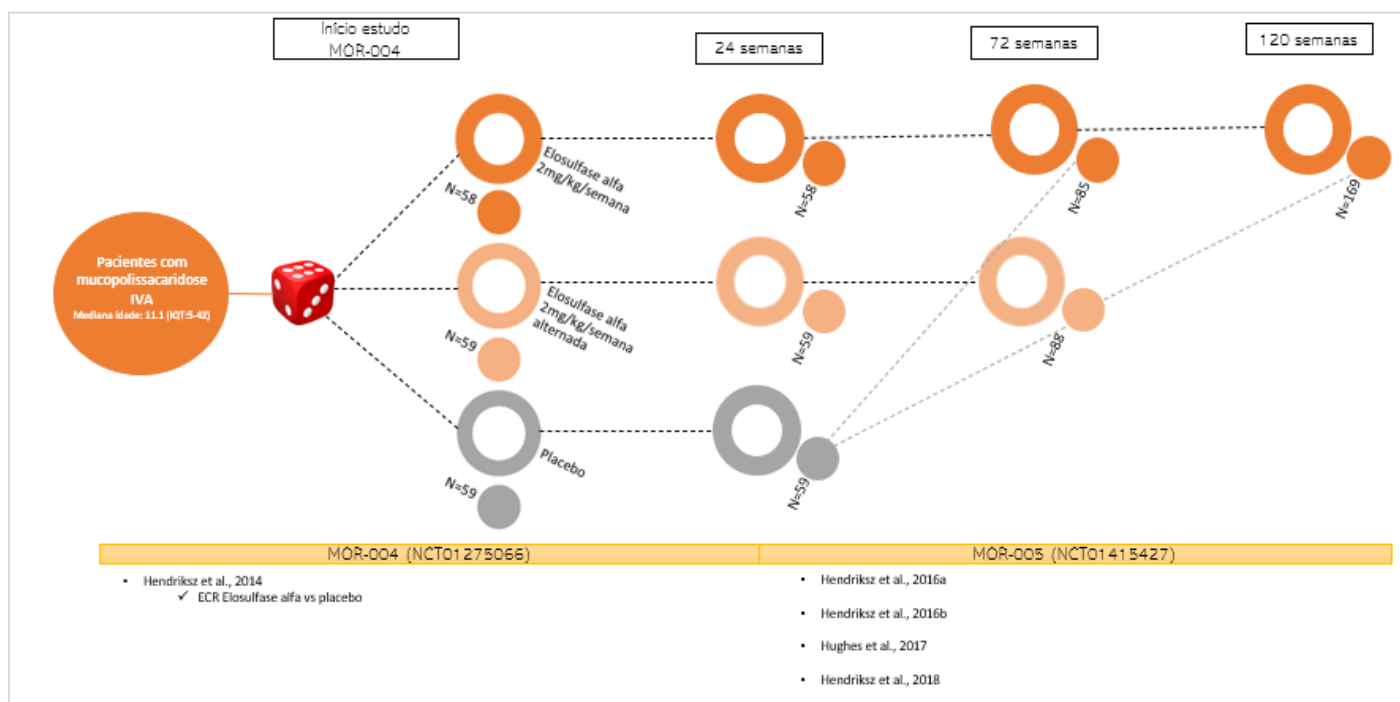
**Figura 1** - Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos que avaliaram a eficácia, efetividade e segurança da alfaelossulfase no tratamento da Mucopolissacaridose tipo IVA.



Fonte: Autoria própria.

### 3.3. Caracterização dos estudos selecionados

O presente PTC incluiu todos os estudos publicados após a realização do ECR avaliado na versão anterior do documento com o objetivo de atualizar as evidências sobre eficácia, efetividade e segurança disponíveis para a alfaelossulfase. O ECR foi o estudo pivotal utilizado na aprovação e incorporação do medicamento. O estudo de Hendriksz et al. (2014) trata-se de um estudo fase 3, duplo-cego, controlado por placebo, com 176 pacientes com MPS-IVA e idade entre 5 e 57 anos. Quatro extensões do ECR foram incluídas para avaliar os desfechos a longo prazo (**Figura 2**). Um outro ECR avaliou 2 regimes de dosagem de tratamento com alfaelossulfase. No entanto, neste parecer foram relatados apenas os resultados do grupo que recebeu 2,0 mg/kg/semana e, portanto, o estudo foi designado como ensaio clínico não randomizado. Ademais, outros ensaios clínicos e estudos observacionais foram incluídos com o objetivo de mapear todas as evidências disponíveis sobre o uso da alfaelossulfase no tratamento da MPS-IVA (**Tabela 1**). Os desfechos de interesse avaliados em cada um dos estudos incluídos se encontram no **quadro 7**.



**Figura 2** - Representação do ECR e suas extensões para avaliação dos desfechos a longo prazo. Fonte: Autoria própria.

**Quadro 7** - Desfechos avaliados nos estudos incluídos nesse PTC.

Estudos	Desfechos críticos			Desfechos importantes				Desfechos menor importância		
	Qualidade de vida	Dor	Eventos adversos	TC6	3MSCT	Eventos adversos	Sobrevida	Sulfato de queratina na urina	Função cardíaca	Função pulmonar
Hendriksz et al (2014)	X		X	X	X	X		X		X
Jones et al (2015)			X			X		X		

# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Burton et al (2015)		X	X	X	X	X		X	X	X
Hendriksz et al (2016a)			X	X	X	X		X		
Hendriksz et al (2016b)										X
Hughes et al (2017)	X			X	X			X		X
Treadwell et al (2017)		X								
Harmatz et al (2017)	X	X	X	X		X		X		X
Hendriksz et al (2018)	X									
Berger et al (2018)				X	X					
Moisan et al (2020)	X			X						X
Mitchell et al (2020)				X				X		X
Bhattacharya et al (2020)	X	X	X	X	X	X		X	X	X
Burton et al (2020)			X			X				
Cleary et al (2021)	X	X		X				X	X	X
Kilavuz et al (2021)			X	X	X	X			X	X

TC6, teste de caminhada de 6 minutos. 3MSCT, Teste de subida em escada em 3 minutos.

## 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada de acordo com as ferramentas pertinentes ao respectivo delineamento. O instrumento validado da Colaboração Cochrane, RoB 2.0<sup>71</sup>, foi utilizado na avaliação do ECR, já para os estudos de intervenção, com grupo comparador e sem processo de aleatorização foi utilizada a ferramenta sugerida pela Cochrane, ROBINS-I<sup>72</sup>. Por fim, para os estudos de braço único, ensaios clínicos não randomizados ou série de casos, o instrumento escolhido foi publicado pelo *Institute Joanna Briggs*, para avaliação de série de casos<sup>73</sup>. Até o momento, não há na literatura a consolidação de uma ferramenta para avaliar estudos de braço único, que incluam intervenções, no contexto ou não de um ensaio clínico. Dessa forma, a avaliação do risco de viés considerou as particularidades desses estudos apresentarem dados relevantes para avaliação da efetividade e/ou segurança do medicamento.

O **quadro 8** mostra os resultados das avaliações para o ECR, que foi o estudo pivotal na aprovação e incorporação dessa nova tecnologia, considerando o desfecho qualidade de vida. Hendriksz et al. (2014) apresentou “Alto Risco de



Viés”, devido à falta de clareza das informações sobre sequência randômica, sigilo da sequência de alocação e desbalanço de algumas características prognósticas relevantes (como resultado basal para o Teste de Caminhada de 6 minutos). Ainda para o desfecho qualidade de vida, o domínio 5, relacionado à seleção de resultado reportado, apresentou “Algumas preocupações”, pois a medida do desfecho qualidade de vida não estava prevista no protocolo pré-especificado. Para os demais desfechos avaliados nesse PTC, o estudo se mantém com alto risco de viés, devido a penalização do domínio 1 (em comum para todos).

**Quadro 8** – Avaliação do risco de viés do ensaio clínico randomizado, considerando o desfecho crítico qualidade de vida.

ECRs	Domínio 1 Randomização, Sequência de Alocação	Domínio 2 Desvio intervenções pretendidas	Domínio 3 Perdas	Domínio 4 Medida Desfecho	Domínio 5 Resultados reportados	Risco de viés geral
Hendriksz (2014)	Alto <sup>1</sup>	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações <sup>2</sup>	Alto

<sup>1</sup> A sequência randômica não foi claramente descrita. Há desbalanço em algumas características prognósticas. Informações incompletas sobre sigilo na sequência de alocação (apesar de informar brevemente que houve cegamento durante todo processo). <sup>2</sup> Dados sobre o desfecho qualidade de vida não apresentados no protocolo pré-especificado.

O **quadro 9** apresenta o risco de viés dos estudos de intervenção não randomizados. Todos os estudos foram penalizados no domínio 01 que trata do controle da confusão, nenhum deles mediu ou fez o adequado controle dos fatores de confundimento que podem afetar significativamente os desfechos. Além disso, frequentemente o tempo de acompanhamento e exposição ao medicamento eram diferentes, as possíveis co-intervenções não medidas poderiam afetar a comparabilidade entre os grupos, sobretudo pois os estudos utilizaram pacientes de diferentes centros e controles históricos que podem não ser comparáveis ao grupo intervenção, dentre outros problemas que afetam a validade desses estudos. Dessa forma, todos foram considerados como risco de viés “Crítico” de acordo com a ferramenta ROBINS-I.

**Quadro 9** – Avaliação do risco de viés dos estudos não randomizados, com grupo comparador, considerando todos os desfechos de interesse nos respectivos estudos.

Estudo Observacion al	Domínio 1 Controle da confusão	Domínio 2 Seleção	Domínio 3 Classificação intervenção	Domínio 4 Desvio interven. pretendidas	Domínio 5 Perdas	Domínio 6 Medida desfecho	Domínio 7 Resultados reportados	Risco de viés geral
Hendriksz (2016a)	Crítico <sup>1</sup>	Moderado <sup>2</sup>	Baixo	Grave <sup>3</sup>	Grave <sup>4</sup>	Grave <sup>5</sup>	Baixo	Crítico
Hendriksz (2016b)	Crítico <sup>1</sup>	Moderado <sup>2</sup>	Baixo	Grave <sup>3</sup>	Grave <sup>4</sup>	Grave <sup>5</sup>	Grave <sup>6</sup>	Crítico
Hughes (2017)	Crítico <sup>1</sup>	Moderado <sup>2</sup>	Baixo	Grave <sup>3</sup>	Grave <sup>4</sup>	Grave <sup>5</sup>	Grave <sup>6</sup>	Crítico
Hendriksz (2018)	Crítico <sup>1</sup>	Moderado <sup>2</sup>	Baixo	Grave <sup>3</sup>	Grave <sup>4</sup>	Grave <sup>5</sup>	Grave <sup>6</sup>	Crítico

# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Clearly (2019)	Crítico <sup>1</sup>	Moderado <sup>2</sup>	Baixo	Grave <sup>3</sup>	Moderado <sup>7</sup>	Grave <sup>5</sup>	Moderado <sup>8</sup>	Crítico
-------------------	----------------------	-----------------------	-------	--------------------	-----------------------	--------------------	-----------------------	---------

<sup>1</sup> Fatores de confusão não medidos e não controlados podem enviesar os resultados. <sup>2</sup> Tempos de acompanhamento e de exposição ao medicamento eram diferentes entre os grupos. <sup>3</sup> Possíveis co-intervenções poderiam afetar o desfecho. <sup>4</sup> Perdas importantes em diversos desfechos (alguns sem justificativa, podendo afetar o valor verdadeiro). <sup>5</sup> Medida do desfecho pode ser influenciado pela ausência de cegamento, não há detalhamentos dos procedimentos seguidos para medir os desfechos (ex. Teste de Caminhada de 6 minutos). <sup>6</sup> Análise estatística com apresentação incompleta dos valores de p (ex. valor de p a partir da comparação do valor versus valor final ou análise de intenção por tratar versus protocolo), e desfechos e/ou subgrupo não prevista em protocolo pré-especificado. <sup>7</sup> Perdas poderiam influenciar os desfechos. <sup>8</sup> Não há protocolo publicado para o estudo. <sup>9</sup> Determinação retrospectiva das características da intervenção. <sup>10</sup> Pacientes do mesmo centro, entretanto co-intervenções poderiam afetar menos os resultados. <sup>11</sup> Pacientes do mesmo centro, medida retrospectiva do desfecho, poderia ser diferente entre os grupos.

Por fim, os estudos de braço único, ensaios clínicos não randomizados e séries de casos foram avaliados de acordo com a ferramenta JBI para Série de Casos (**apêndice 2**). Todos foram considerados com alto risco de viés devido ao pequeno tamanho amostral, diferentes tempos de seguimento e exposição ao medicamento e, também, ausência de controle para confundimento.

## 5. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Os desfechos foram categorizados de acordo com sua relevância para os pacientes. A avaliação da qualidade de vida, dor e eventos adversos graves foram considerados críticos; enquanto sobrevida e os testes de resistência (Teste de Caminhada de 6 minutos e Teste de Subida de escada em 3 minutos) foram considerados desfechos importantes. Todos os dados quantitativos foram coletados da publicação original e/ou do respectivo protocolo registrado. Como muitos estudos incluíram pacientes inicialmente recrutados para o ECR e suas extensões, foi optado por não realizar metanálise, já que parte da população poderia estar duplicada, além disso, há uma grande heterogeneidade nesses estudos, incertezas e limitações metodológicas que foram descritas no tópico anterior.

Os desfechos de maior relevância para os pacientes com MPS-IVA serão apresentados com a ferramenta GRADE, considerando os resultados a curto prazo (24 semanas) do ECR e àqueles a longo prazo ( $\geq 120$  semanas), avaliados nas extensões do ECR ou outros estudos observacionais com dados de mundo real. Excepcionalmente, o desfecho dor foi avaliado em 52 semanas, já que todos os estudos incluídos na análise GRADE apresentavam resultados para este tempo de seguimento. Os demais desfechos, considerados de menor relevância, serão apresentados descritivamente no **apêndice 3**.

### Qualidade de vida

Na avaliação da qualidade de vida, cinco estudos foram incluídos (Hendriksz et al., 2014, Hendriksz et al., 2018, Hughes et al., 2017, Harmatz et al., 2017 e Moisan et al., 2020). O estudo de Harmatz et al. (2017) utilizou a ferramenta PedsQL nas diferentes categorias de idade e apenas dois pacientes completaram a avaliação global a partir da SF-36,

nesse estudo, o número de pacientes em cada análise foi muito limitado para permitir quaisquer conclusões sobre as mudanças médias nos escores ao longo do tempo. Moisan et al., (2020) comparou pacientes com variantes patogênicas fundadoras vs variantes patogênicas não-fundadoras, de forma geral, os autores mencionaram uma melhora de 10% na pontuação para a medida da qualidade de vida (MPS-HAQ) em pelo menos um domínio em 10, dos 14 pacientes com dados disponíveis, independentemente da variante patogênica.

O ECR Hendriksz et al. (2014) e suas extensões, Hughes et al. (2017) (população de adultos) e Hendriksz et al. (2018) (desfecho a longo prazo), utilizaram a escala MPS-HAQ validada para avaliação da qualidade de vida nesses pacientes em uso de alfaelosulfase. Devido a criticidade desse desfecho e considerando a sua importância na vida diária dos pacientes, serão apresentados separadamente os resultados para os três domínios da MPS HAQ: Autocuidado, Mobilidade e Assistência de cuidador.

#### MPS-HAQ (Domínio autocuidado)

Na **tabela 2** se encontram resumidos os dados dos estudos que avaliaram qualidade de vida, domínio autocuidado da escala MPS-HAQ. O ECR avaliou os resultados na semana 24, por meio da comparação de pacientes que receberam alfaelosulfase 2mg/kg/semana ou placebo, para esse domínio, não houve uma diferença entre os grupos em relação à linha de base: 0.26 (IC 95% -0.28, 0.80) [n=57], p=0,336. Na avaliação da certeza da evidência, o estudo apresentou baixa qualidade devido às limitações metodológicas e imprecisão (**Quadro 10**). Na avaliação do desfecho a longo prazo, 2 anos (estimado em 120 semanas), a extensão do ECR que incluiu todos os pacientes acompanhados (Hendriksz et al., 2018) mostrou que não houve diferença entre o grupo tratado e o controle histórico (MorCAP), respectivamente, -0.4 (SE 0.1) vs - 0.4 (SE 0.2), sendo a certeza da evidência “Muito baixa” (**Quadro 10**).

**Tabela 2:** Resultado de qualidade de vida, do ensaio clínico randomizado e suas extensões que utilizaram a escala MPS-HAQ, domínio autocuidado (média pontos).

Estudo	Intervenção/ Comparador	Basal	24s	72s	120s
Hendriksz et al. (2014)	Alfaelosulfase	--	Diferença entre grupos: - 0.07 (IC 95% -0.47, 0.33) [n=57] <sup>1</sup>	--	--
	Placebo	--		--	
Hughes et al. (2017)	Alfaelosulfase	--	--	--	-0.4 (EP 0.2) [n=33]
	MorCAP	--	--	--	
Hendriksz et al. (2018)	Alfaelosulfase	3.7 (EP 0.1) [n=169]	--	-0.3 (EP 0.1) [n=168]	-0.4 (EP 0.1) [n=158]
	MorCAP	3.2 (EP 0.1) [n=94]	--	--	- 0.4 (EP 0.2) [n=37]

<sup>1</sup> p=0,737. Legenda: MPS-HAQ, *Mucopolysaccharidoses Health Assessment Questionnaire*. s, semanas. MorCAP, Morquio A Clinical Assessment Program natural history study. IC, Intervalo de confiança. EP, Erro padrão.

MPS-HAQ (Domínio mobilidade)

Na **tabela 3** se encontram resumidos os dados dos estudos que avaliaram o domínio mobilidade avaliado com a escala MPS-HAQ. Para o desfecho medido em 24 semanas, não houve uma diferença entre o grupo tratado com alfaelosulfase (dose semanal) e o grupo placebo em relação à linha de base, 0.26 (IC 95% -0.28, 0.80),  $p=0,336$ . Na avaliação da certeza da evidência, o estudo apresentou baixa qualidade devido às limitações metodológicas e imprecisão (**Quadro 10**).

Na extensão do ECR foi avaliado o desfecho a longo prazo, o grupo que recebeu alfaelosulfase apresentou uma diferença comparado ao basal de -0.6 (EP 0.1) [n=168] e -0.5 (EP 0.1) [n=158], em um e dois anos respectivamente. Sendo que essas diferenças dos escores do basal em 120 semanas foi semelhante no grupo tratado comparado ao controle histórico MorCAP (- 0.7 (SE 0.4),  $P = 0.0490$ ). A avaliação com o GRADE sugere uma certeza da evidência “Muito baixa” considerando as limitações metodológicas do estudo de coorte, imprecisão e evidência indireta (**Quadro 10**).

**Tabela 3** - Resultado de qualidade de vida do Ensaio clínico randomizado e suas extensões que utilizaram a escala MPS-HAQ, domínio mobilidade (média pontos).

Estudo	Intervenção/ Comparador	Basal	24s	72s	120s
<b>Hendriksz et al. (2014)</b>	Alfaelosulfase	--	Diferença entre grupos: 0.26 (IC 95% -0.28, 0.80) [n=57] <sup>1</sup>	--	--
	Placebo	--		--	--
<b>Hughes et al. (2017)</b>	Alfaelosulfase	--	--	--	-0.8 (EP 0.3) [n=33]
	MorCAP	--	--	--	--
<b>Hendriksz et al. (2018)</b>	Alfaelosulfase	4.8 (EP 0.1) [n=169]	--	-0.6 (EP 0.1) [n=168]	-0.5 (EP 0.1) [n=158]
	MorCAP	4.8 (EP 0.2) [n=94]	--	--	-0.3 (EP 0.3) [n=37]

<sup>1</sup>  $p=0,336$ . Legenda: MPS-HAQ, Mucopolysaccharidoses Health Assessment Questionnaire. s, semanas. MorCAP, Morquio A Clinical Assessment Program natural history study. IC, Intervalo de confiança. EP, Erro padrão.

MPS-HAQ (Domínio Assistência do cuidador)

Na **tabela 4** se encontram resumidos os dados dos estudos sobre a qualidade de vida por meio da avaliação da Assistência do cuidador, escala MPS-HAQ. Na avaliação do desfecho medido em 24 semana, pode meio do ECR, não houve diferença entre os grupos: 0.26 (IC 95% -0.28, 0.80) [n=57],  $p=0,336$ , sendo avaliado em baixa certeza da evidência, devido às limitações metodológicas e imprecisão.

Na avaliação a longo prazo, o grupo que recebeu alfaelosulfase apresentou uma diferença comparado ao basal de -0.8 (EP 0.5) [n=168] e -1.0 (EP 0.5) [n=158], em um e dois anos respectivamente. Sendo que essas diferenças dos escores do basal em 120 semanas foi um pouco maior no grupo tratado comparado ao controle histórico MorCAP (- 0.7 (SE 0.3),  $P = 0.0146$ ). Porém o resultado deve ser avaliado com cautela pois de acordo com o GRADE a certeza da evidência foi “Muito baixa”, devido as limitações metodológicas do estudo de coorte, imprecisão e evidência indireta (**Quadro 10**).

**Tabela 4** - Resultado de qualidade de vida do ensaio clínico randomizado e suas extensões que utilizaram a escala MPS-HAQ, domínio assistência do cuidador (média pontos).

Estudo	Intervenção/ Comparador	Basal	24s	72s	120s
<b>Hendriks et al. (2014)</b>	Alfaelosulfase	--	Diferença entre grupos: 0.26 (IC 95% -0.28, 0.80) [n=57] <sup>1</sup>	--	--
	Placebo	--		--	--
<b>Hughes et al. (2017)</b>	Alfaelosulfase	--	--	--	-1.24 (EP 1.1) [n=33]
	MorCAP	--	--	--	--
<b>Hendriks et al. (2018)</b>	Alfaelosulfase	27.4 (EP 0.4) [n=169]	--	-0.8 (EP 0.5) [n=168]	-1.0 (EP 0.5) [n=158]
	MorCAP	27.3 (EP 0.4) [n=93]	--	--	-0.5 (EP 0.8) [n=36]

<sup>1</sup> p=0,336. Legenda: MPS-HAQ, Mucopolysaccharidoses Health Assessment Questionnaire. s, semanas. MorCAP, Morquio A Clinical Assessment Program natural history study. IC, Intervalo de confiança. EP, Erro padrão.

## Dor

Cinco dos 16 estudos incluídos avaliaram o desfecho dor. Destes, dois foram excluídos da análise do desfecho com o GRADE: Burton et al. (2015) por descrever os resultados combinados de grupos que receberam doses diferentes de Alfaelosulfase e Harmatz et al. (2017) uma vez que avaliaram apenas pacientes MPS-IVA gravemente doentes. Dessa forma, foram incluídos os resultados de três estudos (Treadwell et al. (2017), Bhattacharya et al. (2020) e Cleary et al. (2021)), considerando os dados para 52 semanas de tratamento. Para a avaliação da qualidade das evidências, foi considerada a pontuação do domínio intensidade da dor da ferramenta APPT – cabe a ressalva de que Treadwell et al. (2017) e Bhattacharya et al. (2020) usaram essa escala para avaliar todos os participantes, mesmo que a ferramenta seja validada apenas para crianças e adolescentes, entre 8 e 17 anos de idade e que Bhattacharya et al. (2020) incluíram resultados da APPT relatados pelos pais e cuidadores de crianças <7 anos de idade, mesmo que esse instrumento seja de autorrelato <sup>74</sup>.

Não foi evidenciado que o medicamento contribuiu de forma relevante para a redução da dor e a evidência foi considerada de confiança muito baixa, como pode ser observado no **Quadro 10**. Além disso, uma limitação é que todos esses estudos incluíram amostras pequenas (de 13 a 18 pacientes) e nenhum monitorou ou descreveu o uso concomitante de analgésicos, exigindo uma interpretação mais cautelosa dos resultados. Em Treadwell et al. (2017), a pontuação mediana de intensidade da dor permaneceu estável na semana 52 de tratamento (0.1 [IQR=-4.0, 1.4], n=11), enquanto Bhattacharya et al. (2020) observaram um declínio na semana 49 em relação ao resultado basal (-1,5 pontos, n=9). No entanto, Bhattacharya et al. (2020) não apresentaram nenhuma medida de dispersão para esse desfecho, limitando conclusões sobre o resultado. Em Cleary et al. (2021), os resultados do primeiro ano de tratamento para os participantes que iniciaram o uso de Alfaelosulfase no estudo e tiveram dor avaliada pela APPT (<18 anos; n=18), a redução no escore de intensidade da dor foi -2,1 (valor estimado a partir da representação gráfica dos resultados), mas não foi apresentado o valor de dor basal dos pacientes avaliados.

Mais informações sobre as avaliações de dor nos estudos incluídos neste PTC podem ser consultadas na **tabela 5**.

**Tabela 5** - Impacto da alfaelosulfase na dor avaliada por todas as ferramentas e para todas as faixas etárias.

Estudo	Ferramenta	Domínio	Basal mediana (IQR)	24s	52s
				Mudança mediana da linha de base (IQR)	
Treadwell et al. (2017)	APPT	Locais de dor	6.0 (3, 12)	-2.0 (-5, 2)	-1.0 (-5, 0)
		Intensidade da dor	5.3 (3.3, 7.2)	-0.7 (-3.9, 0)	0.1 (-4.0, 1.4)
		Descritores de dor	8.0 (4, 14)	-1.0 (-4, 1).	0.5 (-6, 2)
Bhattacharya et al. (2020)	APPT	Intensidade da dor	5.0	-0.3 <sup>a</sup>	-1.5 <sup>a</sup>
Cleary et al. (2021)	APPT (<18 anos)	intensidade da dor	N/D	N/D	-2.1 <sup>b</sup>
	BPI (≥18 anos)		N/D	N/D	-1.4 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> desfecho avaliado nas semanas 25 e 49. <sup>b</sup> valores estimados a partir de representações gráficas. S, semana. IQR, Intervalo interquartil (25, 75). APPT, *Adolescent Pediatric Pain Tool*. BPI, *Brief Pain Inventory*. N/D, dado não disponível.

### Eventos adversos Graves

Resultados de sete estudos não mostraram preocupações diferentes daquelas descritas em bula acerca do perfil de segurança/tolerabilidade da alfaelosulfase. No entanto, apenas 3 estudos foram incluídos na análise do desfecho com o GRADE: Hendriksz et al. (2014), um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, que avaliou a segurança do medicamento durante 24 semanas; e dois ensaios clínicos não randomizados que avaliaram a segurança em longo prazo (≥120 semanas), Hendriksz et al (2016a) e Bhattacharya et al. (2020). Os demais estudos foram excluídos devido ao relato incompleto dos resultados/caracterização da amostra ou por incluir uma população com características especiais e, portanto, incapaz de fornecer dados representativos da população.

Em Hendriksz et al. (2014), eventos adversos graves foram relatados para 9 (15,5%) de 58 participantes do grupo Intervenção e 2 (3,4%) de 59 participantes do grupo placebo, em 24 semanas de tratamento. Dois participantes em uso de Alfaelosulfase tiveram eventos adversos graves que foram considerados, pelo investigador, como relacionados ao medicamento do estudo: uma reação de hipersensibilidade e um caso de vômito grave. Nenhum evento levou à descontinuação do tratamento e nenhuma morte ocorreu no estudo. Esses resultados mostram um perfil aceitável de segurança do medicamento a curto prazo, baseado em evidências de qualidade moderada.

Em Hendriksz et al (2016a), os eventos adversos graves foram relatados para 23 (41,1%) dos 56 participantes que receberam 2,0mg/kg/semana desde o início do estudo, sendo que nenhum foi considerado relacionado ao medicamento, pelo investigador. Um (1,8%) participante precisou interromper o estudo devido a um evento adverso grave, mas o motivo não foi especificado. Um participante que recebeu 2,0 mg/kg de alfaelosulfase a cada duas semanas morreu durante o estudo, devido a complicações pulmonares pós-operatórias, secundárias à compressão da

medula espinhal, laminectomia e fusão espinhal e, portanto, não relacionada ao uso do medicamento. Em Bhattacharya et al. (2020), nove (69,2%) de 13 participantes apresentaram eventos adversos graves, sendo um (7,7%) evento adverso grau 4 possivelmente relacionado ao medicamento do estudo (insuficiência respiratória). Um (7,7%) participante precisou interromper o estudo devido a um evento adverso grave não relacionado ao medicamento do estudo (infarto da medula espinhal). Nenhuma morte ocorreu no estudo. Apesar dos estudos não terem evidenciado preocupações adicionais, as evidências disponíveis foram consideradas de confiança muito baixa, de forma que não são suficientes para determinar o perfil de segurança da Alfaelosulfase a longo prazo.

### Resistência – Teste de Caminhada de 6 minutos

O desfecho de resistência avaliado por meio do teste de caminhada de 6 minutos foi incluído em onze publicações, sendo uma delas o ECR de Hendriksz et al (2014) e duas extensões, Hendriksz et al(2016a) e Hughes et al (2017) – subgrupo de pacientes adultos. Quatro ensaios clínicos não randomizados avaliaram esse desfecho: Burton et al (2015), Harmatz et al (2017), Berger et al (2018), Bhattacharya et al (2020); Três estudos observacionais com dados de mundo real Cleary et al (2021), Moisan et al (2020), Kilavuz et al (2021) e um resumo de congresso de Mitchell et al (2019). Desses, foram excluídos os estudos de Moisan et al (2020) e Kilavuz et al (2021) pois as informações não foram apresentadas quantitativamente para o conjunto dos dados.

Na **tabela 6** se apresentarão os dados dos desfechos para todos esses estudos. Na semana 24, houve uma diferença significativa entre o grupo que recebeu alfaelosulfase 2mg/kg/semanal, comparado ao grupo placebo [22.5 (95 % CI 4.0, 40.9; P=0.017)]. Na avaliação da certeza das evidências, esse desfecho em 24 semanas foi considerado como de baixa certeza, sobretudo devido à vieses do ECR e inerentes ao desfecho (**Quadro 10**).

A longo prazo, na extensão do ECR, Hendriksz et al(2016a), se observa uma pequena redução na medida desse desfecho, porém em 120 semanas, essa se mantém estatisticamente significativa quando comparada ao controle histórico (MorCAP). No protocolo desse estudo (NCT01415427), há dados disponíveis para 168 semanas, que mostrou uma redução brusca comparado ao basal [8,9 (DP 90,81)]. Outro resultado que apoia a manutenção a longo prazo desses efeitos, se trata do estudo de Clearly (2021) que avaliou 55 pacientes acompanhados no programa de acesso expandido no Reino Unido (26,88 - DP 73,33), com dados de uma média de acompanhamento de 4,7 anos. A avaliação dos estudos não randomizados com número pequeno de pacientes é limitada pelas incertezas dos pequenos tamanhos amostrais e particularidades das populações estudadas (**Tabela 1**). Nesses estudos observacionais há limitações metodológicas importantes, sobretudo em relação ao controle do confundimento, não clareza de todos os fatores prognósticos que poderiam influenciar o desfecho e co-intervenções que poderiam alterar a estimativa do efeito. A certeza dessa evidência foi Muito Baixa de acordo com o GRADE (**Quadro 10**).

# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

**Tabela 6** - Dados quantitativos do desfecho de resistência, avaliado por meio da distância percorrido no teste de caminhada de 6 minutos em diferentes tempos de seguimento.

Estudo	Intervenção/ Comparador	Média Basal (DP) [n]	24s	48s	72s	120s	>120s
<b>Hendriksz et al. (2014)</b>	Alfaelosulfase	203,9 (DP 76,32) [n=58]	36,0 (DP 58,11) [n=58] <sup>1</sup>	--	--	--	--
	Placebo	211,9 (DP 69,9) [n=59]	13,5 (DP 50,63) [n=59] <sup>1</sup>	--	--	--	--
<b>Burton et al. (2015)</b>	Alfaelosulfase	--	13,0 (DP 54,12) [n=15]	--	--	--	--
<b>Harmatz et al. (2015)</b>	Alfaelosulfase	--	18,7 (DP NR) [n=15]	--	--	--	--
<b>Hendriksz et al. (2016a)</b>	Alfaelosulfase	209,5 (DP 74,0) [n=173]	--	--	25,5 (EP 6,17) [n=166] <sup>2</sup>	16,8 (EP 6,72) [n=154] <sup>3</sup>	8,9 (DP 90,81) [n=81] <sup>4</sup>
	MorCAP	207,8 (DP 84,3) [n=97]	--	--	-8,4 (EP 8,91) [n=80] <sup>2</sup>	-16,4 (EP 12,5) [n=40] <sup>3</sup>	--
<b>Hughes et al. (2017)</b>	Alfaelosulfase	--	--	--	--	29,6 (EP 13,8) [n=33]	--
	MorCAP	--	--	--	--	4,3 (EP 10,5) [n=9]	--
<b>Berger et al (2018)</b>	Alfaelo	--	--	9,0 (IC95% -18,9, 37,0) [n=15]	--	--	--
<b>Mitchell et al (2019)</b>	Alfaelo	--	--	--	--	--	16,7% (EP 7,46) <sup>5</sup> [n=69]
<b>Bhattacharya et al (2020)</b>	Alfaelo	--	33,5 (IC95% 4,3,65,9) [n=13]	41,0 (IC95% 3,3, 107,8) [n=13]	--	--	--
<b>Clearly et al (2021)</b>	Alfaelo	--	--	--	--	--	26,88 (DP 73,33) [n=55] <sup>6</sup>

<sup>1</sup>Desfecho medido em 24 semanas – alfaelosulfase diferença em relação ao placebo: 22.5 (95 % CI 4.0, 40.9; P=0.017) <sup>2</sup> Dados agrupados MOR-004 e 005 em 1 ano (~72 semanas); alfaelosulfase vs MorCAP 72 semanas: p= 0.0019, 3 Dados agrupados MOR-004 e 005 em 2 anos (~120 semanas); p=0.0198. 4 Dado de 168 semanas obtido do protocolo de estudo NCT01415427 disponível no ClinicalTrials.gov, não descrito na publicação de Hendriksz et al., 2016<sup>a</sup> <sup>5</sup> Unidade de medida - porcentagem de alteração média (EP), sendo grupo acompanhado por 5,77 anos, ou seja, aproximadamente 300 semanas <sup>6</sup> Duração média do acompanhamento desses pacientes foi de 4,9 (2,97) anos, ou seja, aproximadamente 250 semanas. Legenda: NR Não reportado. DP, desvio padrão; EP, erro padrão, IC 95%, intervalo de confiança 95%



### Teste de subida de escada de 3 minutos

O desfecho de resistência avaliado por meio do teste de subida de escada em 3 minutos foi incluído em sete publicações, sendo uma delas o ECR de Hendriksz et al (2014) e duas extensões, Hendriksz et al(2016a) e Hughes et al (2017) – subgrupo de pacientes adultos. Três ensaios clínicos não randomizados avaliaram esse desfecho: Burton et al (2015), Berger et al (2018), Bhattacharya et al (2020) e um estudos observacional (Kilavuz et al (2021), o qual foi excluído pois as informações não foram apresentadas quantitativamente no conjunto dos dados.

Na **tabela 7** se apresentarão os dados dos desfechos para todos esses estudos. Na semana 24, não houve uma diferença significativa entre o grupo que recebeu alfaelossulfase 2mg/kg/semanal, comparado ao grupo placebo [1.1 (IC 95% -2.1, 4.4), p= 0,494]. A avaliação da certeza da evidência a curto prazo foi considerada como de baixa certeza, sobretudo devido à vieses do ECR e inerentes à medida do desfecho (**Quadro 10**).

A longo prazo, na extensão do ECR, Hendriksz et al(2016a), se observa uma pequena redução na medida desse desfecho, porém em 120 semanas, essa diferença passou a ser estatisticamente significativa quando comparada ao controle histórico (MorCAP). No protocolo desse estudo (NCT01415427), há dados disponíveis para 168 semanas, que sugerem uma manutenção desse efeito comparado ao basal [4,0 (DP 16,20)]. A avaliação dos estudos não randomizados com número pequeno de pacientes é limitada pelas incertezas dos pequenos tamanhos amostrais e particularidades das populações estudadas (Tabela Descrição estudos). Nesses estudos observacionais há limitações metodológicas importantes, sobretudo em relação ao controle do confundimento, ausência de clareza dos fatores prognósticos que poderiam influenciar o desfecho e co-intervenções que poderiam alterar a estimativa do efeito. A certeza dessa evidência foi Muito Baixa de acordo com o GRADE.

**Tabela 7** - Dados quantitativos do desfecho de resistência, avaliado por meio da distância percorrido no teste de subida de escada em 3 minutos, em diferentes tempos de seguimento.

Estudo	Intervenção/ Comparador	Média Basal (DP) [n]	24s	48s	72s	120s	168s
<b>Hendriksz et al. (2014)</b>	Alfaelossulfase	29,6 (DP 16,4) [n=58]	4,7 (DP 7,99) [n=58] <sup>1</sup>	--	--	--	--
	Placebo	30,0 (DP 14,1) [n=59]	3,6 (DP 8,51) [n=59] <sup>1</sup>	--	--	--	--
<b>Burton et al (2015)</b>	Alfaelo	--	-2,2 (DP 11,1) [n=15]	--	--	--	--
<b>Hendriksz et al. (2016<sup>a</sup>)</b>	Alfaelo	29,1 (DP 15,4) [n=173]	--	--	5,1 (EP 0,98) [n=166] <sup>2</sup>	4,3 (EP 1,20) [n=154] <sup>3</sup>	4,0 (DP 16,20) [n=80] <sup>4</sup>
	MorCAP	31,3 (DP 17,3) [n=97]	--	--	-0,7 (EP 1,46) [n=80] <sup>2</sup>	-1,1 (EP 2,27) [n=40] <sup>3</sup>	--

# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

<b>Hughes et al. (2017)</b>	Alfaelo	--	--	--	--	5,8 (EP 2,0) [n=33]	--
	MorCAP	--	--	--	--	3,4 (EP 5.2) [n=9]	--
<b>Berger et al (2018)</b>	Alfaelo	--	--	-4,4 (EP 9,82) [n=15] <sup>5</sup>	--	--	--
<b>Bhattacharya et al (2020)</b>	Alfaelo	--	3,3 (IC 95% - 4,6, 18,4) [n=13]	+14,0 (IC 95% 0,6, 22,1) [n=13]	--	--	--

<sup>1</sup> Desfecho medido em 24 semanas – alfaelosulfase diferença em relação ao placebo (diferença média dos quadrados): 1.1 (IC 95% -2.1, 4.4), p= 0,494 <sup>2</sup> Dados agrupados MOR-004 e 005, alfaelosulfase vs MorCAP 72 semanas: p=0,007 <sup>3</sup> Dados agrupados MOR-004 e 005 alfaelosulfase vs MorCAP 120semanas: p=0,0001; <sup>4</sup> Dado obtido do protocolo de estudo NCT01415427 disponível no ClinicalTrials.gov. <sup>5</sup> Desfecho avaliado na semana 52. Legenda: DP, desvio padrão; EP, erro padrão.

## 6. CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema da abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* <sup>75</sup>. Apenas os desfechos críticos e importantes foram incluídos na avaliação GRADE, exceto sobrevida, pois não foram encontrados estudos que a avaliassem. Cabe destacar que para o desfecho qualidade de vida (escala MPS-HAQ) foi considerado os domínios autocuidado, mobilidade e assistência de cuidador. Para o desfecho dor, foram incluídas apenas avaliações para o domínio intensidade da dor da ferramenta APPT. O resumo dos resultados foi realizado de maneira descritiva pela ausência de padronização nas análises entre os estudos.

**Quadro 10** – Avaliação da certeza da evidência para estudos sobre alfaelosulfase, a partir da ferramenta GRADE.

Qualidade da evidência						Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
Nº dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Qualidade de vida – MPS-HAQ (Auto-cuidado) – 24 semanas								
01 ECR (n=116 <sup>a</sup> )	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhuma	⊕⊕○○ BAIXA	Hendriksz et al. (2014): ECR controlado por placebo não apresentou diferença comparado ao basal na pontuação do escore MPS-HAQ.  alfaelosulfase - placebo: - 0.07 (IC 95% -0.47, 0.33); p = 0.737.	CRÍTICO

<sup>a</sup> 116 pacientes receberam placebo ou a dose semanal avaliada. <sup>b</sup> Estudo com alto risco de viés (descrição incompleta do processo de randomização e sigilo na sequência de alocação). <sup>c</sup> Pequeno tamanho amostral. Intervalo de confiança cruza o não efeito.

# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

## Qualidade de vida – MPS-HAQ (Auto-cuidado) – 120 semanas

01 Coorte (extensão ECR) (n=158)	muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhuma	⊕○○○ MUITO BAIXA	Hendriksz et al. (2018): estudo observacional não apresentou diferença comparado ao basal na pontuação do escore MPS-HAQ entre grupo intervenção e controle histórico.  alfaElosulfase: -0.4 (EP 0.1) [n=158] vs comparador (MorCAP): -0.4 (EP 0.2) [n=37].	CRÍTICO
-------------------------------------	--------------------------	-----------	--------------------	--------------------	---------	---------------------	---	---------

<sup>a</sup> Alto risco de viés, estudo observacional sem controle de confusão e outros problemas metodológicos. <sup>b</sup> Pacientes com exposição diferente tempo de tratamento diferentes, co-intervenções e outros confundidores entre os grupos. <sup>c</sup> Pequeno tamanho amostral. Pequena diferença em relação ao basal e comparado ao placebo.

## Qualidade de vida – MPS-HAQ (Mobilidade) – 24 semanas

01 ECR (n=116 <sup>a</sup> )	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhuma	⊕⊕○○ BAIXA	Hendriksz et al. (2014): ECR controlado por placebo não apresentou diferença comparado ao basal na pontuação do escore MPS-HAQ.  alfaElosulfase - placebo: 0.26 (IC 95% -0.28, 0.80) [n=57]; p=0.336.	CRÍTICO
---------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	---------	---------------	---	---------

<sup>a</sup> 116 pacientes receberam placebo ou a dose semanal avaliada. <sup>b</sup> Estudo com alto risco de viés (descrição incompleta do processo de randomização e sigilo na sequência de alocação). <sup>c</sup> Pequeno tamanho amostral. Intervalo de confiança cruza o não efeito.

## Qualidade de vida – MPS-HAQ (Mobilidade) – 120 semanas

01 Coorte (extensão ECR) (n=158)	muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhuma	⊕○○○ MUITO BAIXA	Hendriksz et al. (2018): estudo observacional apresentou pequena diferença comparado ao basal na pontuação do escore MPS-HAQ entre grupo intervenção e controle histórico.  alfaElosulfase: -0.5 (EP 0.1) [n=158] vs comparador (MorCAP): -0.3 (EP 0.3) [n=37].  Diferença média dos quadrados entre MOR-005 vs MorCAP: - 0.7 (SE 0.4) - P=0.049	CRÍTICO
-------------------------------------	--------------------------	-----------	--------------------	--------------------	---------	---------------------	--	---------

<sup>a</sup> Alto risco de viés, estudo observacional sem controle de confusão e outros problemas metodológicos. <sup>b</sup> Pacientes com exposição diferente tempo de tratamento diferentes, co-intervenções e outros confundidores entre os grupos. <sup>c</sup> Pequeno tamanho amostral. Pequena diferença em relação ao basal e comparado ao placebo.

Qualidade da evidência							Impacto	Importância
Ne dos estudos Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza geral de evidência		

## Qualidade de vida – MPS-HAQ (Assistência cuidador) – 24 semanas

01 ECR (n=116 <sup>a</sup> )	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhuma	⊕⊕○○ BAIXA	Hendriksz et al. (2014): ECR controlado por placebo não apresentou diferença comparado ao basal na pontuação do escore MPS-HAQ.  alfaElosulfase - placebo: -0.85 (IC 95% -1.14, 2.28) [n=57]; p=0.339.	CRÍTICO
---------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	---------	---------------	--	---------

<sup>a</sup> 116 pacientes receberam placebo ou a dose semanal avaliada. <sup>b</sup> Estudo com alto risco de viés (descrição incompleta do processo de randomização e sigilo na sequência de alocação). <sup>c</sup> Pequeno tamanho amostral. Intervalo de confiança cruza o não efeito.

# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

## Qualidade de vida – MPS-HAQ (Auto-cuidado)

– 120 semanas

01 Coorte (extensão ECR) (n=158)	muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhuma	⊕○○○ MUITO BAIXA	Hendriksz et al. (2018): estudo observacional apresentou pequena diferença comparado ao basal, na pontuação do escore MPS-HAQ entre grupo intervenção e controle histórico.  alfaElosulfase: -1.0 (EP 0.5) [n=158] vs comparador (MorCAP): -0.5 (EP 0.8) [n=36]. Diferença média dos quadrados entre MOR-005 vs MorCAP: - 0.7 (SE 0.3), P = 0.0146	CRÍTICO
----------------------------------	--------------------------	-----------	--------------------	--------------------	---------	---------------------	---	---------

<sup>a</sup> Alto risco de viés, estudo observacional sem controle de confusão e outros problemas metodológicos. <sup>b</sup> Pacientes com exposição diferente tempo de tratamento diferentes, co-intervenções e outros confundidores entre os grupos. <sup>c</sup> Pequeno tamanho amostral. Pequena diferença em relação ao basal e comparado ao placebo.

## Intensidade da Dor – APPT – 52 semanas

2 Ensaios clínicos não randomizados dos (n=28)  1 estudo observacional (n=55)	muito grave <sup>a, b, c</sup>	grave <sup>d</sup>	grave <sup>e</sup>	grave <sup>f</sup>	nenhuma	⊕○○○ MUITO BAIXA	Treadwell et al. (2017): o escore mediano da intensidade da dor basal foi de 5.3 (IQR=3.3 - 7.2; n=12), correspondendo a categoria de dor média. Na semana 52 houve a mudança mediana da linha de base de 0.1 (IQR= -4.0 - 1.4; n=11).  Bhattacharya et al. (2020): o escore mediano da intensidade da dor basal foi 5,0 (n=10), correspondendo a categoria de dor média. Houve uma redução mediana de 1,5 pontos na semana 49 (n=9). Nenhuma medida de dispersão foi apresentada pelos autores.  Cleary et al. (2021): foram considerados para esta avaliação os pacientes que iniciaram o uso de alfaelosulfase no estudo e tiveram o desfecho dor avaliado pela ferramenta APPT (<18 anos) no primeiro ano de tratamento (n=18). A mudança em relação ao valor basal foi de -2,1 (valor estimado a partir de uma representação gráfica dos resultados), no entanto a pontuação de dor basal não é apresentada.	CRÍTICO
---	--------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	---------------------	---	---------

<sup>a</sup> Ensaio clínico randomizado que avaliou 2 regimes de dosagem de tratamento com alfaelosulfase. Neste parecer foram relatados apenas os resultados do grupo que recebeu 2,0mg/kg/semana e, portanto, o estudo foi designado como ensaio clínico não randomizado. Estudos clínicos sem grupo comparador foram avaliados com a ferramenta de avaliação crítica de série de casos do Instituto Joanna Briggs; pequeno tamanho amostral. descrição dos casos, sem emprego de análises estatísticas para controlar confundidores; o uso concomitante de analgésicos não foi monitorado no estudo. <sup>b</sup> Ensaio clínico sem comparador aberto; Estudos clínicos sem grupo comparador foram avaliados com a ferramenta de avaliação crítica de série de casos do Instituto Joanna Briggs; Amostra pequena; descrição dos casos, sem emprego de análises estatísticas para controlar confundidores; os autores relatam que a avaliação do uso de analgésicos foi realizada, mas não a descrevem e correlacionam com os resultados de dor. <sup>c</sup> Estudo observacional; Amostra pequena; descrição dos casos, sem emprego de análises estatísticas para controlar confundidores. <sup>d</sup> Dois estudos mostram um possível benefício, apesar de ser difícil de precisar pelo relato incompleto do desfecho, e um nulidade de efeito; e Dois estudos utilizam a ferramenta APPT para avaliar crianças, adolescentes e adultos, enquanto a ferramenta é validada para autorrelato de dor por crianças e adolescentes entre 8 e 17 anos de idade; um estudo incluiu a avaliação de dor pela ferramenta APPT por pais e cuidadores para crianças <7 anos de idade. <sup>f</sup> Pequeno tamanho amostral.

Qualidade da evidência							Impacto	Importância
Ne dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza geral de evidência		
Delineamento do estudo								

## Resistência/Capacidade funcional – Teste de caminhada de 6 minutos – 24 semanas

01 ECR (n=116 <sup>a</sup> )	grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhuma	⊕⊕○○ BAIXA	Hendriksz et al. (2014): ECR controlado por placebo mostrou que para esse desfecho houve diferença em relação ao placebo na distância percorrida em metros, comparado o valor basal, no teste de caminhada de 6 minutos.  alfaelosulfase - placebo: 22.5 (95 % CI 4.0, 40.9); p=0.017.	IMPORTANTE
------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	---------	---------------	--	------------

<sup>a</sup> 116 pacientes receberam placebo ou a dose semanal avaliada. <sup>b</sup> Estudo com alto risco de viés (descrição incompleta do processo de randomização e sigilo na sequência de alocação). <sup>c</sup> Desfecho intermediário.

## Resistência/Capacidade funcional – Teste de caminhada de 6 minutos – 120 semanas

01 Coorte (extensão ECR) (n=158)	muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave	nenhuma	⊕○○○ MUITO BAIXA	Hendriksz et al. (2016a): estudo observacional mostrou que houve diferença em relação ao controle histórico (MorCAP) na distância percorrida em metros, comparado o valor basal, no teste de caminhada de 6 minutos a longo prazo.  alfaelosulfase: 16.8 (EP 6.72) [n=154] vs comparador (MorCAP): -16,4 (EP 12,5) [n=40]; p=0.0198.	IMPORTANTE
----------------------------------	--------------------------	-----------	--------------------	-----------	---------	---------------------	--	------------

<sup>a</sup> Alto risco de viés, estudo observacional sem controle de confusão e outros problemas metodológicos. <sup>b</sup> Pacientes com exposição diferente tempo de tratamento diferentes, co-intervenções e outros confundidores entre os grupos; desfecho intermediário.

## Resistência/Capacidade funcional – Teste de subida da escada 3 minutos – 24 semanas

# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

01 ECR (n=116 <sup>a</sup> )	grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave <sup>c</sup>	nenhuma	⊕⊕○○ BAIXA	Hendriksz et al. (2014): ECR controlado por placebo mostrou que não houve diferença em relação ao placebo no teste de subida de escada em 3 minutos.  alfaElosulfase - placebo: 1,1 (IC 95% -2,1, 4,4) [n=58]; p=0,4935.	IMPORTANTE
---------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	------------------------	---------	---------------	--	------------

<sup>a</sup> 116 pacientes receberam placebo ou a dose semanal avaliada. <sup>b</sup> Estudo com alto risco de viés (descrição incompleta do processo de randomização e sigilo na sequência de alocação). <sup>c</sup> Desfecho intermediário, não se sabe se correlaciona com desfecho clinicamente relevante. <sup>c</sup> Pequeno tamanho amostral. Intervalo de confiança cruza o não efeito.

## Resistência/Capacidade funcional – Teste de subida da escada 3 minutos – 120 semanas

01 Coorte (extensão ECR) (n=158)	muito grave <sup>a</sup>	não grave	muito grave <sup>b</sup>	não grave	nenhuma	⊕○○○ MUITO BAIXA	Hendriksz et al. (2016a): estudo observacional (extensão do ECR) mostrou que houve diferença em relação ao placebo no teste de subida de escada em 3 minutos a longo prazo.  alfaElosulfase: 4.3 (EP 1.20) [n=154] vs comparador (MorCAP): -1.1 (EP 2.27) [n=40]; p=0.0347.	IMPORTANTE
-------------------------------------	--------------------------	-----------	--------------------------	-----------	---------	---------------------	---	------------

<sup>a</sup> Alto risco de viés, estudo observacional sem controle de confusão e outros problemas metodológicos. <sup>b</sup> Pacientes com exposição diferente tempo de tratamento diferentes, co-intervenções e outros confundidores entre os grupos; Desfecho intermediário

Qualidade da evidência							Impacto	Importância
Ne dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza geral de evidência		
Delineamento do estudo								

## Eventos Adversos Graves – 24 semanas

01 ECR (n=176)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada	Hendriksz et al. (2014): eventos adversos graves foram relatados para 9 (15,5%) de 58 participantes do grupo Intervenção e 2 (3,4%) de 59 participantes no grupo controle. Dois participantes em uso de alfaElosulfase tiveram eventos adversos graves que foram considerados pelo investigador como relacionados ao medicamento do estudo: (1) uma reação de hipersensibilidade e (2) um caso de vômito grave. Nenhum evento levou à descontinuação do tratamento e nenhuma morte ocorreu no estudo.	IMPORTANTE
-------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	---------	------------------	---	------------

<sup>a</sup> Estudo com alto risco de viés (descrição incompleta do processo de randomização e sigilo na sequência de alocação).

## Eventos Adversos Graves – ≥120 semanas

01 Coorte (extensão ECR) (n=158)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa	Hendriksz et al (2016a): eventos adversos graves foram relatados para 23 (41,1%) dos 56 participantes que receberam 2,0mg/kg/semana desde o início do estudo, sendo que nenhum foi considerado relacionado ao medicamento, pelo investigador. Um (1,8%) participante precisou interromper o estudo devido a um evento adverso grave. Um participante que recebeu 2,0 mg/kg de alfaElosulfase a cada duas semanas morreu durante o estudo, o motivo não foi relacionado ao uso do medicamento.	IMPORTANTE
01 Ensaio clínico não randomizado (n=13)						Bhattacharya et al. (2020): eventos adversos graves foram relatados para 9 (69,2%) de 13 participantes, sendo um (7,7%) evento adverso grau 4, possivelmente relacionado ao medicamento do estudo (insuficiência respiratória). Um (7,7%) participante precisou interromper o estudo devido a um evento adverso grave não relacionado ao medicamento do estudo (infarto da medula espinhal). Nenhuma morte ocorreu no estudo.		

<sup>a</sup> Ensaio clínico sem comparador aberto; estudos clínicos sem grupo comparador foram avaliados com a ferramenta de avaliação crítica de série de casos do Instituto Joanna Briggs; amostra pequena. <sup>b</sup> Pequeno tamanho amostral.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A alfaelosulfase é o único medicamento disponível no Brasil para o tratamento de MPS-IVA. O medicamento foi incorporado pela CONITEC em 2019 com base no ECR duplo cego, controlado por placebo, publicado em 2014. Anteriormente, outras agências de ATS no mundo haviam recomendado esse tratamento para MPS-IVA<sup>38,45,47,50,51</sup>. Em 2015, o NICE publicou o acordo de acesso gerenciado com alguns critérios para inclusão dos pacientes e recentemente, um novo acordo foi feito para a extensão do acesso e financiamento do medicamento até março de 2022. Até o momento, não há publicações que avaliem o uso desse medicamento no mundo real, o presente PTC teve como objetivo realizar uma revisão sistemática para identificar ECR, estudos não randomizados e observacionais para mapear as evidências disponíveis sobre eficácia, efetividade e segurança da alfaelosulfase no tratamento da MPS-IVA.

Não foram identificadas publicações de novos ECR que comparassem a alfaelosulfase com placebo ou tratamento padrão, e os estudos disponíveis apresentavam resultados das extensões do ECR ou dados de mundo real, entretanto todos os estudos apresentaram alto risco de viés. Para os desfechos críticos de qualidade de vida, avaliada por meio dos domínios de autocuidado, mobilidade e assistência do cuidador da escala MPS-HAQ, a alfaelosulfase não se mostrou diferente do placebo em 24 semanas com certeza baixa. Para o desfecho de 120 semanas os domínios MPS-HAQ assistência de cuidador não apresentou diferença entre grupo tratado e controle histórico, para o domínio mobilidade e auto cuidado a diferença foi muito pequena, considerando as limitações de uma certeza de evidênciamuito baixa para os três desfechos. Os resultados da dor em 52 semanas mostraram-se inconsistentes entre os poucos estudos observacionais que avaliaram esse desfecho. Para o outro desfecho de resistência, o teste de subida de escada em 3 minutos, não houve diferenças importantes a curto e longo prazo. Eventos adversos graves foram pouco frequentes no grupo tratado.

A resistência avaliada por meio do teste de caminhada de 6 minutos foi o único desfecho que favoreceu a alfaelosulfase, com diferenças significativas na semana 24 e menos expressivas em 120 semanas (na extensão do ECR), com a certeza da evidência baixa e muito baixa, respectivamente. No entanto, há inconsistências na avaliação desse desfecho em mais de 120 semanas. No protocolo da extensão do ECR (NCT01415427), há dados disponíveis para 168 semanas, que mostrou uma redução de 8,9 (DP 90,81) comparado ao basal. Outro resultado que apoia a manutenção a longo prazo desses efeitos, se trata do estudo de Clearly (2021) que avaliou 55 pacientes acompanhados no programa de acesso expandido no Reino Unido (diferença em relação ao basal: 26,88 - DP 73,33), com dados de uma média de acompanhamento de 4,7 anos. Nesses estudos observacionais há limitações metodológicas importantes, sobretudo em relação ao controle do confundimento, não clareza de todos os fatores prognósticos que poderiam influenciar o desfecho e co-intervenções que poderiam alterar a estimativa do efeito.

Concluimos que há incertezas em relação a efetividade do medicamento alfaelosulfase para tratamento da MPS-IVA. Não houve uma diferença importante entre o grupo tratado e comparador para os desfechos críticos de dor e qualidade

de vida, a curto e longo prazo, baixa/muito baixa certeza da evidência. A efetividade do medicamento a longo prazo ainda é incerta e estudos adicionais, com melhor qualidade metodológica e controle para confusão devem ser publicados para uma avaliação consistente sobre esse medicamento.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, et al. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.).
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ*; 318.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 4th ed. 2014. Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1007/s13398-014-0173-7.2.
4. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017;121(3):227–40.
5. Sawamoto K, Álvarez González J, Piechnik M, Otero F, Couce M, Suzuki Y, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1517.
6. Regier DS, Oetgen M, Tanpaiboon P. Mucopolysaccharidosis Type IVA. *GeneReviews*®. 2013 [Atualizado em 17/06/2021]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148668/> Acesso em 02/11/2021
7. Giugliani R. Mucopolysaccharidoses. In: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics. Elsevier; 2021. p. 501–62.
8. Montañó AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(2):165–74.
9. Leadley RM, Lang S, Misso K, Bekkering T, Ross J, Akiyama T, et al. A systematic review of the prevalence of Morquio A syndrome: challenges for study reporting in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):173.
10. Josahkian JA, Trapp FB, Burin MG, Michelin-Tirelli K, de Magalhães APPS, Sebastião FM, et al. Updated birth prevalence and relative frequency of mucopolysaccharidoses across Brazilian regions. *Genet Mol Biol*. 2021; 44(1):1–6.
11. Sawamoto K, González JVÁ, Piechnik M, Otero FJ, Couce ML, Suzuki Y, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(4).
12. Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, Harmatz P, Kampmann C, Mackenzie WG, et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2015; 167(1):11–25.
13. Guffon N, Journeau P, Brassier A, Leger J, Chevallier B. Growth impairment and limited range of joint motion in children should raise suspicion of an attenuated form of mucopolysaccharidosis: expert opinion. *Eur J Pediatr*. 2019; 178(4):593–603.
14. Cimaz R, Coppa GV, Koné-Paut I, Link B, Pastores GM, Elorduy MR, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol*. 2009; 7(1):18.
15. Ge Z, Mao J, Shen H, Xu Y, Fu H, Zhang W, et al. Clinical and genetic characteristics of concomitant Mucopolysaccharidosis type IVA and neurogenic bladder in children: two case reports and literature review. *BMC Pediatr*. 2021; 21(1).

16. Wood TC, Harvey K, Beck M, Burin MG, Chien Y-H, Church HJ, et al. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2013; 36(2):293–307.
17. Peracha H, Sawamoto K, Averill L, Kecskemethy H, Theroux M, Thacker M, et al. Molecular Genetics and Metabolism Special Edition: Diagnosis Diagnosis and Prognosis of Mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab*. 2018 Sep;125(1–2):18.
18. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(1):111–7.
19. Bethoux FA, Palfy DM, Plow MA. Correlates of the timed 25 foot walk in a multiple sclerosis outpatient rehabilitation clinic. *Int J Rehabil Res*. 2016; 39(2):134–9.
20. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgrad Med J*. 2007; 83(985):675–82.
21. Naqvi U, Sherman AI. Muscle Strength Grading. [Updated 2021 Sep 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 -. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436008/> Acesso em: 20/10/2021
22. Fernandes AM, De Campos C, Batalha L, Perdigão A, Jacob E. Pain Assessment Using The Adolescent Pediatric Pain Tool: A Systematic Review. *Pain Res Manag*. 2014; 19(4):212–8.
23. Giugliani R, Fainboim A, Kim CA, Horovitz DDG, Sakata ET, Damiano AP, et al. Recommendations for Assessment and Management of Health-Related Quality of Life in Patients with Mucopolysaccharidoses in Latin America. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2019; 7. <https://doi.org/10.1590/2326-4594-jiems-2019-0004>
24. Bruce, B., & Fries, J. F. (2003). The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health and quality of life outcomes*, 1, 20. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-20>
25. Regier DS, Tanpaiboon P. Role of elosulfase alfa in mucopolysaccharidosis IVA. *Appl Clin Genet*. 2016; 9:67–74. <https://doi.org/10.2147/TACG.S69080>
26. Harmatz PR, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin SP, Parini R, et al. Longitudinal analysis of endurance and respiratory function from a natural history study of Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab*. 2015; 114(2):186–94.
27. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MCS, et al. Direct Comparison of Measures of Endurance, Mobility, and Joint Function During Enzyme-Replacement Therapy of Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome): Results After 48 Weeks in a Phase 2 Open-Label Clinical Study of Recombinant Human N-Acetylga. *Pediatrics*. 2005; 115(6):e681–9.
28. Rivero-Yeverino D. Espirometría: conceptos básicos. *Rev Alerg México*. 2019; 66(1):76–84.
29. Andrello AC, Donaria L, de Castro LA, Belo LF, Schneider LP, Machado FVC, et al. Maximum Voluntary Ventilation and Its Relationship With Clinical Outcomes in Subjects With COPD. *Respir Care*. 2021; 66(1):79–86.
30. Gold WM, Koth LL. Pulmonary Function Testing. In: Murray and Nadel’s Textbook of Respiratory Medicine. Elsevier; 2016. p. 407–435.e18.
31. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type IVa [Internet]. Highly specialised technologies guidance. 2015. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst2> Acesso em: 18/10/2021
32. Drugbank Online. Elosulfase alfa. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09051> Acesso em 19/10/2021.
33. European Medicines Agency -Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vimizim>.



# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

[Acesso em 19/10/2021](#). Acesso em: 22/10/2021

34. Vimizim | European Medicines Agency. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu309657> Acesso em: 22/10/2021
35. Vimizim – Bula do Medicamento. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/125460s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125460s000lbl.pdf) Acesso em: 22/10/2021
36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Consultas, Medicamentos. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: 22/10/2021
37. Biomarin. “BioMarin’s VIMIZIM(R) (elosulfase alfa) Approved in Brazil for Treatment of Morquio A Syndrome”. Disponível em: <https://investors.biomarin.com/2014-12-10-BioMarins-VIMIZIM-R-elosulfase-alfa-Approved-in-Brazil-for-Treatment-of-Morquio-A-Syndrome>. Acesso em: 22/10/2021
38. Scottish Medicines Consortium (SMC). Elosulfase alfa (Vimizim). Approval summary . 2015. Disponível em: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1606/elosulfase\\_alfa\\_vimizim\\_final\\_august\\_2015\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1606/elosulfase_alfa_vimizim_final_august_2015_for_website.pdf) Acesso em: 28/10/2021.
39. CCATES. Eficácia, efetividade, segurança e estimativa simplificada de impacto orçamentário de elosulfase alfa para mucopolissacaridose IVA. 2018. Disponível em: <http://www.ccates.org.br/eficacia-efetividade-seguranca-e-estimativa-simplificada-de-impacto-orcamentario-de-elosulfase-alfa-para-mucopolissacaridose-iva/> Acesso em: 28/10/2021
40. US Food and Drug Administration. Vimizim (elosulfase alfa), Summary Review2013;12. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/125460Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125460Orig1s000SumR.pdf). Acesso em: 28/10/2021
41. US Food and Drug Administration. Approval Package , Vimizim (elosulfase alfa). 2013. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/125460s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125460s000lbl.pdf) Acesso em: 28/10/2021
42. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2021. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/> Acesso em: 18/10/2021
43. Brasil, Ministério da Saúde. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>. Acesso em: 18/10/2021
44. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020. Brasília, 2020. 217 p. ISBN 978-85-334-2748-8
45. NICE. Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type Iva. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst2> Acesso em: 30/10/2021
46. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Elosulfase alfa (Vimizim). Approval document . 2016. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0456\\_complete\\_Vimizim\\_May-26\\_16.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0456_complete_Vimizim_May-26_16.pdf)
47. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Elosulfase alfa (Vimizim). Approval website. 2016. Disponível em: <https://www.cadth.ca/elosulfase-alfa-0>
48. Scottish Medicines Consortium (SMC). Elosulfase alfa. Final approval. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/elosulfase-alfa-vimizim-fullsubmission-107215/> Acesso em: 30/10/2021
49. NCPE Elosulfase alfa (Vimizim®) Assessment | National Centre for Pharmacoeconomics. <http://www.ncpe.ie/drugs/elosulfase-alfa-vimizim/>

50. Australia. Government Department of Health A. Life Saving Drugs Program – MPS IVA – Guidelines. 2020. Disponível em: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/11/life-saving-drugs-program-mucopolysaccharidosis-type-iva-mps-iva-guidelines.pdf> Acesso em: 30/10/2021
51. Australia. Australian Government Department of Health Life Saving Drugs Program – Mucopolysaccharidosis type IVA (MPS IVA) – Guidelines | . Disponível em: <https://www.health.gov.au/resources/publications/lmdp-mpsiva-guidelines> Acesso em: 30/10/2021
52. COMET Initiative. Core Outcome Measures in Effectiveness Trials . Disponível em: <https://www.comet-initiative.org/> Acesso em: 30/10/2021
53. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016 Dec;5(1):210.

## Apêndice 1

Quadro com estudos excluídos na etapa de avaliação do texto integral, de acordo com os critérios de elegibilidade.

Motivo exclusão	NCT	Título	Ano	Autores	Webpage
<b>Protocolo estudo publicado</b>		Natural course, effects of enzyme therapy and health economic aspects in patients with mucopolysaccharidosis type I, II and VI. Long-term follow-up of untreated patients and patients receiving commercially available Aldurazyme, Elaprase and Naglazyme	2009	EUCTR2007-001453-26-NL	<a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01882411/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01882411/full</a>
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>	NCT00884949	A phase 1/2, multicenter, open-label, dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of BMN 110 in subjects with mucopolysaccharidosis IVA (Morquio syndrome)	2010	'Hendriksz, C and Vellodi, A and Jones, S and Capponi, M and Decker, C	[" <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70351550&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70351550&amp;from=export</a> ", " <a href="http://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9163-x">http://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9163-x</a> "]
<b>Protocolo estudo publicado</b>	NCT01275066	A Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome)	2011	NCT01275066	<a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02025312/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02025312/full</a>
<b>Relato de caso</b>		Change in functional abilities in a patient receiving investigational Enzyme Replacement Therapy (ERT) for mucopolysaccharidosis IVA (MPS IVA) in a phase 1/2 multicenter, open-label, dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of BMN 110	2011	Hendriksz, C J and Decker, C J and Cheng, S and Hutchinson, J and Takkele, H	[" <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70497531&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70497531&amp;from=export</a> ", " <a href="http://dx.doi.org/10.1007/s10545-011-9371-z">http://dx.doi.org/10.1007/s10545-011-9371-z</a> "]
<b>Protocolo estudo publicado</b>	NCT01415427	Long-Term Efficacy and Safety Extension Study of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome)	2011	NCT01415427	<a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02035871/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02035871/full</a>
<b>Não analisou/reportou desfecho de interesse</b>		Biomarker analysis of Morquio syndrome: identification of disease state and drug responsive markers.	2011	Martell, Lisa and Lau, Kelly and Mei, Miranda and Burnett, Vicki and Decker, Celeste and Foehr, Erik D	
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>	NCT00884949	Long term outcomes of a phase 1/2, Multicenter, Open-label, Dose-escalation study to evaluate the safety, Tolerability, and efficacy of BMN 110 in patients with mucopolysaccharidosis IVA (morquio a syndrome)	2012	Hendriksz, C and Vellodi, A and Jones, S and Takkele, H and Lee, S and Chesler, S and Decker, C	[" <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70702026&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70702026&amp;from=export</a> ", " <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.11.076">http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.11.076</a> "]

# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Motivo exclusão	NCT	Título	Ano	Autores	Webpage
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>		Reduction in number of obstructive sleep apnoea events after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis IVA	2012	Breen, C and Ellicott, R and McBride, K and Hensman, P and Eagleton, T and Decker, C and Cunningham, S and Jones, S	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71585125&from=export", "http://dx.doi.org/10.1007/s10545-012-9512-z"]
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>	NCT01242111	A multicenter, open-label, extension study to evaluate the long-term efficacy and safety of BMN110 in patients with mucopolysaccharidosis IVA (MPS IVA, Morquio A syndrome)	2013	Hendriksz, C J and Vellodi, A and Jones, S and Hiwot, T and Santra, S and Slasor, P and Decker, C	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71346055&from=export", "http://dx.doi.org/10.1007/s10545-013-9633-z"]
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>	NCT01275066	A multi-national, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMN 110 treatment for mucopolysaccharidosis IVA (Morquio syndrome type A)	2013	Hendriksz, C and Burton, B K and Fleming, T and Giugliani, R and Harmatz, P and Hughes, D and Jones, S and Lin, S.-P. and Mengel, K E and Scarpa, M and Valayannopoulos, V	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71805359&from=export", "http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.11.110"]
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>	dificil saber qual NCT	Long term safety analysis of BMN110 dosed at 2 mg/kg/week in 52 subjects with mucopolysaccharidosis (Morquio A syndrome, MPSIVA)	2013	Harmatz, P and Hendriksz, C J and Giugliani, R and Quartel, A and Farmer, P and Slasor, P and Butine, M and Haller, C	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71346054&from=export", "http://dx.doi.org/10.1007/s10545-013-9633-z"]
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>	NCT01515956	Preliminary findings evaluating safety and efficacy of recombinant human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase (rhGALNS) in pediatric patients less than 5 years of age with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome, MPSIVA)	2013	Jones, S and Harmatz, P and Bialer, M and Parini, R and Martin, K and Farmer, P and Slasor, P and Haller, C	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71346059&from=export", "http://dx.doi.org/10.1007/s10545-013-9633-z"]
<b>Artigo de opinião</b>		Trial watch: enzyme replacement success in Phase III trial for rare metabolic disorder.	2013	Crunkhorn, Sarah	
<b>Relato de caso</b>		Infusion management of elosulfase alfa for patients with Morquio A syndrome (MPSIVA)	2014	Edano, C and Malick, M and Burton, B	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71585862&from=export", "http://dx.doi.org/10.1007/s10545-014-9740-5"]
<b>Relato de caso</b>		Enzyme replacement therapy: A case of successful elosulfase alfa desensitization in a morquio a syndrome patient	2014	CaJacob, A and Adkins, C and Descartes, M and Allen, C and Anderson, J	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71679181&from=export

# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Motivo exclusão	NCT	Título	Ano	Autores	Webpage
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>	NCT00884949	Safety of home treatment during a multicenter, open-label, extension study to evaluate the long-term efficacy and safety of elosulfase alfa in patients with Mucopolysaccharidosis IVA (MPSIVA, Morquio A Syndrome)	2014	Santra, S and Hendriksz, C J and Vellodi, A and Jones, S A and Hiwot, T and Slasor, P and Decker, C	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71585865&from=export", "http://dx.doi.org/10.1007/s10545-014-9740-5"]
<b>Relato de caso</b>		Efficacy of early enzyme replacement therapy in severe Morquio A disease: A case report	2015	Do Cao, J and Quintaux, T and Mainard, L and Froissart, R and Journeau, P and Feillet, F	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71999010&from=export", "http://dx.doi.org/10.1007/s10545-015-9877-x"]
<b>Relato de caso</b>		First assessment of elosulfase (Vimizin) early access program for a group of 7 Spanish pediatric patients with Morquio A disease	2015	Pintos-Morell, G and Del Toro-Riera, M and Blasco-Alonso, J and Couce-Pico, M L and Guillán-Navarro, E and González-Gutiérrez-Solana, L and O'Callaghan, M	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71999047&from=export", "http://dx.doi.org/10.1007/s10545-015-9877-x"]
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>		Impact of elosulfase alfa on exercise capacity in patients with Morquio A syndrome in a randomised, double-blind, pilot study	2015	Burton, B and Berger, K I and Lewis, G D and Tarnopolsky, M and Harmatz, P and Mitchell, J J and Muschol, N and Jones, S A and Sutton, V R and Pastores, G M and Lau, H and Sparkes, R and Genter, F and Shaywitz, A	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71999029&from=export", "http://dx.doi.org/10.1007/s10545-015-9877-x"]
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>		Impact of elosulfase alfa on pain in patients with Morquio syndrome type A	2015	Harmatz, P and Treadwell, M and Burton, B K and Mitchell, J and Muschol, N and Jones, S and Pastores, G and Lau, H and Sparkes, R and Sutton, V R and Genter, F and Haller, C and Shaywitz, A	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71804642&from=export", "http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.12.104"]
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>	NCT01415427	Impact of long-term elosulfase alfa treatment on sixminute walk test distance in patients with Morquio A syndrome	2015	Harmatz, P and Burton, B K and Giugliani, R and Hughes, D and Mitchell, J J and Raiman, J and Solano Villarreal, M L and Stewart, F and Slasor, P and Shaywitz, A	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71999032&from=export", "http://dx.doi.org/10.1007/s10545-015-9877-x"]

# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Motivo exclusão	NCT	Título	Ano	Autores	Webpage
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>	NCT01415428	Impact of long-term elosulfase alfa treatment on three-minute stair climb test, pulmonary function tests and normalized urine keratan sulfate in patients with Morquio A syndrome	2015	Giugliani, R and Burton, B K and Harmatz, P and Hughes, D and Mitchell, J J and Raiman, J and Solano Villarreal, M L and Stewart, F and Slasor, P and Shaywitz, A	["https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01089490/full", "https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71999033&from=export", "http://dx.doi.org/10.1007/s10545-015-9877-x"]
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>	NCT01242111	Long-term outcomes of treatment with elosulfase alfa for Morquio A Syndrome (mucopolysaccharidosis IVA)	2015	Hendriksz, C and Jones, S and Geberhiwot, T and Van Tuyl, A and Schweighardt, B and Slasor, P and Decker, C	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71999030&from=export", "http://dx.doi.org/10.1007/s10545-015-9877-x"]
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>	NCT01515956	Safety and pharmacodynamic activity of elosulfase alfa in pediatric patients less than 5 years of age with Morquio A Syndrome (Mucopolysaccharidosis IVA)	2015	Harmatz, P and Jones, S A and Bialer, M and Parini, R and Martin, K and Wang, H and Shaywitz, A	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71999031&from=export", "http://dx.doi.org/10.1007/s10545-015-9877-x"]
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>		Elosulfase alfa decreases glycosaminoglycan storage in white blood cells from Morquio syndrome type A patients undergoing enzyme replacement	2015	Baldo, G and Poswar, F and Federhen, A and Gus, R and Bender, F and Giugliani, R	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71804560&from=export", "http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.12.021"]
<b>Não analisou/reportou desfecho de interesse</b>		Enzyme replacement therapy with elosulfase alfa decreases storage of glycosaminoglycan in white blood cells of patients with morquio a syndrome	2015	Baldo, G and Poswar, F and Federhen, A and Bittar, C and Gus, R and Bender, F and Giugliani, R	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L604101849&from=export", "http://dx.doi.org/10.1177/2326409814567741"]
<b>Não analisou/reportou desfecho de interesse</b>	NCT01275066	Immunogenicity of Elosulfase Alfa, an Enzyme Replacement Therapy in Patients With Morquio A Syndrome: Results From MOR-004, a Phase III Trial.	2015	Schweighardt, Becky and Tompkins, Troy and Lau, Kelly and Jesaitis, Lynne and Qi, Yulan and Musson, Donald G and Farmer, Pamela and Haller, Christine and Shaywitz, Adam J and Yang, Ke and O'Neill, Charles A	
<b>Não analisou/reportou desfecho de interesse</b>	NA	Oxidative stress and inflammation in mucopolysaccharidosis type IVA patients treated with enzyme replacement therapy.	2015	Donida, Bruna and Marchetti, Desirée P and Biancini, Giovana B and Deon, Marion and Manini, Paula R and da Rosa, Helen T and Moura, Dinara J and Saffi, Jenifer and Bender, Fernanda and Burin, Maira G and Coitinho, Adriana S and Giugliani, Roberto and Vargas, Carmen Regla	

# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Motivo exclusão	NCT	Título	Ano	Autores	Webpage
Relato de caso		30 months follow-up of an early enzyme replacement therapy in a severe Morquio A patient: About one case	2016	Do Cao, J and Wiedemann, A and Quinaux, T and Battaglia-Hsu, S F and Mainard, L and Froissart, R and Bonnemains, C and Ragot, S and Leheup, B and Journeau, P and Feillet, F	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L612676592&from=export", "http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.10.001"]
Relato de caso		Effect of enzyme replacement therapy in a 5-year-old boy with mucopolysaccharidosis IVA	2016	Magner, M and Marik, I and Kulhanek, J and Svecova, S and Tesarova, M and Asfaw, B and Poupetova, H and Bartl, J and Zeman, J	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L612078506&from=export", "http://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-9969-2"]
Congresso - Desfecho inadequado para a pergunta		Experience of withdrawal of elosulfase alpha (VIMIZIM) from patients at an LD centre in North West England	2016	Finnigan, N and Breen, C and Hensman, P and Mercer, J and Jones, S A	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72222778&from=export", "http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.12.255"]
Congresso com resultados estudo original publicado		Impact of long-term elosulfase alfa treatment on pulmonary function in patients with Morquio syndrome type A	2016	Hendriksz, C J and Burton, B K and AlSayed, M D and Giugliani, R and Guelbert, N and Hughes, D and Mealiffe, M and Mitchell, J J and Parini, R and Raiman, J and Shaywitz, A J and Slasor, P and Solano Villarreal, M L and Stewart, F and Berger, K I and Harmatz, P R	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72222810&from=export", "http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.12.287", "https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007640182&from=export"]
Congresso com resultados estudo original publicado	NCT01415427	Sub-analysis of long-term elosulfase alfa treatment outcomes in adults with Morquio A syndrome	2016	Hughes, D and Giugliani, R and Guffon, N and Jones, S and Mengel, K E and Parini, R and Matousek, R and Jurecki, E and Quartel, A	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L612078953&from=export", "http://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-9969-2"]
Relato de caso		Type 1 hypersensitivity reaction and desensitization with Elosulphase alpha	2016	Inci, A and Kan, A and Topuz, B and Okur, I and Ezgu, F S and Bakirtas, A and Tumer, L	https://www.cochranlibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01213492/full

# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Motivo exclusão	NCT	Título	Ano	Autores	Webpage
Relato de caso		Immunomodulation in a patient with Morquio syndrome type A treated with enzyme replacement therapy	2016	Alshuaibi, W and Hale, S and Petroni, D and Skoda-Smith, S and Goldberg, M J and Sun, A	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72222694&from=export", "http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.12.171"]
Relato de caso		Early ERT for MPS IV a (Morquio a) in under 5-year-old pediatric patient: 3 years follow-up	2017	Amartino, H and Grassi, M and Real, A and Masllorens, F and Panattieri, N and Rozenfeld, P	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L623677872&from=export", "http://dx.doi.org/10.1177/2326409817722292"]
Relato de caso		Early initiation of elosulfase alpha is associated to better outcomes in mucopolysaccharidosis IVA (MPS IVA)	2017	Donis, K C and De Oliveira Poswar, F and Brusius-Facchin, A C and Leistner-Segal, S and Burin, M and Michelin, K and Souza, C and Giugliani, R	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L623678247&from=export", "http://dx.doi.org/10.1177/2326409817722292"]
Relato de caso		Elosulfase alfa enzyme replacement therapy attenuates disease progression in a non-ambulatory Japanese patient with Morquio A syndrome (case report).	2017	Hiramatsu, Misako and Nakamura, Kimitoshi	
Congresso com resultados estudo original publicado	NCT01415427	Elosulfase alfa treatment and changes in physical functioning and disability in Morquio syndrome type A	2017	Hendriksz, C J and Parini, R and AlSayed, M D and Raiman, J and Giugliani, R and Mitchell, J J and Burton, B K and Guelbert, N and Stewart, F and Hughes, D A and Matousek, R and Hawley, S M and Decker, C and Harmatz, P R	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614625883&from=export", "http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.149"]
Congresso com resultados estudo original publicado		Impact of elosulfase alfa treatment on patient-reported outcomes in morquio a syndrome: Results from the first year of an english managed access agreement	2017	Lavery, C and Jones, S and Hughes, D and Murphy, E and Jovanovic, A and Hendriksz, C and Cleary, M and Hiwot, T and Vijayaraghavan, S	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L623677768&from=export", "http://dx.doi.org/10.1177/2326409817722292"]
Não analisou/reportou desfecho de interesse	NCT01415427	Long-term Immunogenicity of Elosulfase Alfa in the Treatment of Morquio A Syndrome: Results From MOR-005, a Phase III Extension Study.	2017	Long, Brian and Tompkins, Troy and Decker, Celeste and Jesaitis, Lynne and Khan, Shahid and Slasor, Peter and Harmatz, Paul and O'Neill, Charles A and Schweighardt, Becky	



# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Motivo exclusão	NCT	Título	Ano	Autores	Webpage
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>	NCT01415428	Sub-analysis of long-term elosulfase alfa treatment outcomes in adults with Morquio syndrome type A	2017	Hughes, D and Giugliani, R and Guffon, N and Jones, S A and Mengel, K.-E. and Parini, R and Matousek, R and Jurecki, E and Quartel, A	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614626064&from=export", "http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.157"]
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>		The patient experience of elosulfase alfa treatment for MPS IVA (Morquio syndrome type A): Beyond traditional measures	2017	Jarrett, J and Jain, M and Roberts, C and Morrison, A	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614626288&from=export", "http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.165"]
<b>Não analisou/reportou desfecho de interesse</b>	estudo invitro	Antibodies that neutralize cellular uptake of elosulfase alfa are not associated with reduced efficacy or pharmacodynamic effect in individuals with Morquio A syndrome.	2017	Melton, Andrew C and Soon, Russell K Jr and Tompkins, Troy and Long, Brian and Schweighardt, Becky and Qi, Yulan and Vitelli, Catherine and Bagri, Anil and Decker, Celeste and O'Neill, Charles A and Zoog, Stephen J and Jesaitis, Lynne	
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>		Enzyme replacement therapy infusion related reactions: A large single-centre review of children with lysosomal storage disorders	2017	White, M K and Davison, J E and Gan, C and Mnkandla, S and Camero, I and Batzios, S and Chakrapani, A and Footitt, E and Gissen, P and Grunewald, S and Cleary, M A	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L616987202&from=export", "http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2017-313087.381"]
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>		Enzyme replacement therapy infusion related reactions: Review of acute assessment, investigation and management in a large single-centre cohort of children with lysosomal diseases, and development of a novel "traffic-Light" assessment and management protocol	2017	Davison, J and White, M and Gan, C and Mnkandla, S and Ingray, C and Batzios, S and Chakrapani, A and Footitt, E and Gissen, P and Grunewald, S and Cleary, M A	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614617251&from=export", "http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.077"]
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>		Follow-up of patients with mucopolysaccharidosis type II and IV with enzyme replacement therapy. A Chilean referral center experience	2017	Troncoso, M and Vergara, D and Tello, J and Cardenas, J and Silva, S and Santander, P and Balut, F and Ruiz, I and Saez, V and Guerra, P and Tomas Mesa, J and Pinto, F and Valdes, I and Fuenzalida, M and Sanchez, D and Valdes, S	["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L623678072&from=export", "http://dx.doi.org/10.1177/2326409817722292"]

# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Motivo exclusão	NCT	Título	Ano	Autores	Webpage
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>		Hypersensitivity reactions to enzyme replacement therapy for lysosomal diseases in Brazil: Outcomes and safety in 1140 rapid desensitizations	2017	Aranda, C S and Ensina, L F and Mallozi, M C and Nunes, I C and Goudouris, E S and Canossa, S and Martins, A M and SolÃ©, D	<a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L615336528&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L615336528&amp;from=export</a>
<b>Não analisou/reportou desfecho de interesse</b>	CARTA AO EDITOR	Immune modulation in a patient with Morquio syndrome treated with enzyme replacement therapy.	2018	Sun, Angela and Alshuaibi, Walaa and Petroni, Daniel and Skoda-Smith, Suzanne and Goldberg, Michael J and Hale, Susan	
<b>Relato de caso</b>		Clinical characteristics of French-Canadians with Morquio A syndrome	2019	Mitchell, J J and Iannuzzi, D and Campeau, P and Maranda, B and Moisan, L	[" <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L631725070&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L631725070&amp;from=export</a> ", " <a href="http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12153">http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12153</a> "]
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>		Elosulfase alfa treatment on patient-reported outcomes for Morquio A: Results from a Managed Access Agreement in England	2019	Hughes, D and Adam, J and Cleary, M and Hendriksz, C J and Hiwot, T G and Jones, S A and Jovanovic, A and Morrison, A and Mukherjee, S and Murphy, E and Vijay, S	[" <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L631726761&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L631726761&amp;from=export</a> ", " <a href="http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12153">http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12153</a> "]
<b>Relato de caso</b>		Impact of early diagnosis and treatment with enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis IVA: A sibling control study	2019	Ficicioglu, C F and Benedict, M I B and Kornafel, T K	[" <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L631724487&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L631724487&amp;from=export</a> ", " <a href="http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12153">http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12153</a> "]
<b>Relato de caso</b>		A Case Report of a Japanese Boy with Morquio A Syndrome: Effects of Enzyme Replacement Therapy Initiated at the Age of 24 Months.	2020	Nakamura-Utsunomiya, Akari and Nakamae, Toshio and Kagawa, Reiko and Karakawa, Shuhei and Sakata, Sonoko and Sakura, Fumiaki and Tani, Chihiro and Matsubara, Yoshiko and Ishino, Takashi and Tajima, Go and Okada, Satoshi	
<b>Relato de caso</b>		Clinical outcomes in elderly patients with Morquio a syndrome receiving enzyme replacement therapy - experience in a Colombian center.	2020	Erazo-Narvez, Andras Felipe and Muoz-Vidal, Juan Manuel and Rodriguez-Velez, Guillermo Hernando and Acosta-Aragn, Mara Amparo	
<b>Relato de caso</b>		Diagnostic journey and impact of enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis IVA: a sibling control study.	2020	Ficicioglu, Can and Matalon, Dena R and Luongo, Nicole and Menello, Caitlin and Kornafel, Tracy and Degnan, Andrew J	

# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Motivo exclusão	NCT	Título	Ano	Autores	Webpage
<b>Congresso com resultados estudo original publicado</b>		Long-term clinical outcomes of patients with Morquio syndrome type A treated with elosulfase alfa: Results from a managed access agreement in England	2020	Mukherjee, S and Davison, J and Gould, R and Geberhiwot, T and Hughes, D and Jones, S A and Santra, S and Stepien, K M and Cleary, M	[ <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2004593402&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2004593402&amp;from=export</a> ], [ <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.11.294">http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.11.294</a> ]
<b>Relato de caso</b>		Long-Term Outcomes of Early Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis IV: Clinical Case Studies of Two Siblings.	2020	Barak, Sharon and Anikster, Yair and Sarouk, Ifat and Stern, Eve and Eisenstein, Etzyona and Yissar, Tamar and Sherr-Lurie, Nir and Raas-Rothschild, Annick and Guttman, Dafna	
<b>Relato de caso</b>		Erratum: Long-term outcomes of early enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis IV: Clinical case studies of two siblings (Diagnostics (2020) 10 (108) DOI: 10.3390/diagnostics10020108)	2020	Barak, S and Anikster, Y and Sarouk, I and Stern, E and Eisenstein, E and Yissar, T and Sherr-Lurie, N and Raas-Rothschild, A and Guttman, D	[ <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2007091269&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2007091269&amp;from=export</a> ], [ <a href="http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics10070480">http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics10070480</a> ]
<b>Relato de caso</b>		Evaluation of hypersensitivity reactions in patients receiving enzyme replacement therapy	2020	Turgay Yagmur, I and Unal Uzun, O and Kucukcongar Yavas, A and Kulhas Celik, I and Toyran, M and Gunduz, M and Civelek, E and Dibek Misirlioglu, E	[ <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L633542693&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L633542693&amp;from=export</a> ], [ <a href="http://dx.doi.org/10.1111/all.14506">http://dx.doi.org/10.1111/all.14506</a> ]
<b>Relato de caso</b>		A 9-Month-Old with Skeletal Abnormalities and a Consanguineous Sibling with Mucopolysaccharidosis IVA: The Role of Urinary Glycosaminoglycan Testing in Disease Diagnosis and Treatment Monitoring	2021	Goldman, E and Vu, A and Dietz, K and Thomas, S N	[ <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2010706859&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2010706859&amp;from=export</a> ], [ <a href="http://dx.doi.org/10.1177/1179547621999409">http://dx.doi.org/10.1177/1179547621999409</a> ]
<b>Não analisou/reportou desfecho de interesse</b>	NA	Enzyme replacement therapy interruption in mucopolysaccharidosis type IVA patients and its impact in different clinical outcomes.	2021	Politei, Juan and Porras-Hurtado, Gloria Liliana and Guelbert, Norberto and Fainboim, Alejandro and Horovitz, Dafne Dain Gandelman and SatizÁbal, JosÁ© MarÁa	
<b>Relato de caso</b>		The youngest pair of siblings with Mucopolysaccharidosis type IVA to receive enzyme replacement therapy to date: A case report.	2021	Frigeni, Marta and Rodriguez-Buritica, David F and Saavedra, Heather and Gunther, Kathryn A and Hillman, Paul R and Balaguru, Duraisamy and Northrup, Hope	
<b>Protocolo estudo publicado</b>	NCT01415427	A phase 3 extension study to evaluate the long term efficacy and safety of BMN 110 in patients with Mucopolysaccharidosis IV A (Morquio A syndrome)	NI	EUCTR2010-020199-45-IT	<a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01882175/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01882175/full</a>

# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Motivo exclusão	NCT	Título	Ano	Autores	Webpage
Protocolo estudo publicado	NCT01275066	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/week and 2.0 mg/kg/every other week BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) - ND	NI	EUCTR2010-020198-18-IT	<a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01872804/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01872804/full</a>
Protocolo estudo publicado	NCT01609062	A Pilot Study to Evaluate the Safety and Physiological Effects of Two Doses of BMN 110 in MPS IVA Patients	NI	EUCTR2011-005682-20-DE	<a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01815225/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01815225/full</a>
Protocolo estudo publicado	NCT01242111	A Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome)	NI	EUCTR2010-021048-16-GB	<a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01810379/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01810379/full</a>
Protocolo estudo publicado	NCT01609062	Safety and Exercise Study of Two Doses of BMN 110 for Morquio A Syndrome	NI	NCT01609062	<a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01503743/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01503743/full</a>

## Apêndice 2

**Avaliação da qualidade metodológica de estudos de série de casos e ensaios clínicos não randomizados sem grupo comparador - ferramenta do JBI para séries de casos**

Estudo	Crítérios de Inclusão	Medida adequada da condição	Método adequado de identificação da condição	Inclusão consecutiva de participantes	Inclusão completa de participantes	Clareza da caracterização sociodemográfica	Clareza da caracterização clínica	Relato de desfechos e seguimento	Clareza sobre a região geográfica/população	Adequabilidade da análise estatística	Risco de viés	Comentário
Burton et al., 2015	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	não	sim	não	alto	Amostra pequena; apenas descrição dos casos, sem emprego de análises estatísticas para controlar confundidores; alguns resultados de desfechos são apresentados combinando doses diferentes do medicamento; resultados de alguns desfechos não foram apresentados.
Treadwell et al., 2017	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	não	sim	não	alto	Amostra pequena; apenas descrição dos casos, sem emprego de análises estatísticas para controlar confundidores; o

# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Estudo	Critérios de Inclusão	Medida adequada da condição	Método adequado de identificação da condição	Inclusão consecutiva de participantes	Inclusão completa de participantes	Clareza da caracterização sociodemográfica	Clareza da caracterização clínica	Relato de desfechos e seguimento	Clareza sobre a região geográfica/população	Adequabilidade da análise estatística	Risco de viés	Comentário
												uso concomitante de analgésicos não foi monitorado.
<b>Berger et al., 2018</b>	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	não	sim	não	alto	Amostra pequena; apenas descrição dos casos, sem emprego de análises estatísticas para controlar confundidores; alguns resultados de desfechos são apresentados combinando doses diferentes do medicamento.
<b>Harmatz et al., 2017</b>	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	não	incerto	não	alto	Amostra pequena; apenas descrição dos casos, sem emprego de análises estatísticas para controlar confundidores; resultados de alguns desfechos não foram apresentados.
<b>Bhattacharya et al., 2020</b>	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	não	sim	não	alto	Amostra pequena; apenas descrição dos casos, sem emprego de análises estatísticas para controlar

# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Estudo	Critérios de Inclusão	Medida adequada da condição	Método adequado de identificação da condição	Inclusão consecutiva de participantes	Inclusão completa de participantes	Clareza da caracterização sociodemográfica	Clareza da caracterização clínica	Relato de desfechos e seguimento	Clareza sobre a região geográfica/população	Adequabilidade da análise estatística	Risco de viés	Comentário
												confundidores; os autores relatam que a avaliação do uso de analgésicos foi realizada, mas não a descrevem e correlacionam com os resultados de dor; medidas de dispersão não foram apresentadas para alguns desfechos; resultados de alguns desfechos não foram apresentados.
Jones et al., 2015	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	sim	sim	não	alto	Amostra pequena; apenas descrição dos casos, sem emprego de análises estatísticas para controlar confundidores.
Burton et al., 2020	sim	sim	sim	incerto	incerto	não	não	sim	incerto	sim	alto	Resumo de congresso, sem informações sobre as características da amostra.
Kilavuz et al., 2021	sim	sim	sim	não	não	sim	sim	sim	sim	não	alto	Amostra pequena; O método de recrutamento não fica claro, sugerindo risco de viés de

# RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Estudo	Critérios de Inclusão	Medida adequada da condição	Método adequado de identificação da condição	Inclusão consecutiva de participantes	Inclusão completa de participantes	Clareza da caracterização sociodemográfica	Clareza da caracterização clínica	Relato de desfechos e seguimento	Clareza sobre a região geográfica/população	Adequabilidade da análise estatística	Risco de viés	Comentário
												seleção (pacientes selecionados como representantes de diferentes faixas etárias); apenas descrição dos casos para a maior parte dos desfechos, sem emprego de análises estatísticas para controlar confundidores.
Mitchell et al., 2020	sim	sim	sim	incerto	incerto	não	não	sim	incerto	sim	alto	Resumo de congresso, sem informações sobre as características da amostra.



## Apêndice 3

### Descrição de resultados para desfechos de menor relevância clínica

#### Função pulmonar avaliada por capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado (VEF) e ventilação voluntária máxima (VVM)

Na avaliação da função pulmonar, sete estudos foram incluídos (Hendriksz et al., 2014, Hendriksz et al., 2016b, Hughes et al., 2017, Harmatz et al., 2017, Kilavuz et al (2021), Moisan et al., 2020 e Cleary et al (2020).

O ECR publicado por Hendriksz et al (2014), cujo protocolo é NCT01275066, foi feita uma análise da função pulmonar (CVF, VEF e MVV), apresentado apenas uma pequena diferença entre os grupos, sem alteração estatisticamente significativa (**Tabela 1**). Já Hendriksz et al (2016b) (NCT01415427), por outro lado, fizeram as mesmas avaliações a partir da espirometria de acordo com os critérios da *American Thoracic Society* de 1995 e os resultados mostraram que em 72 e em 120 semanas não houve diferença comparado ao controle histórico MorCAP. A **tabela 2** foi adaptada do material suplementar da publicação e traz algumas informações sobre esse desfecho para o controle histórico. A seguinte extensão do ECR, *Hughes et al.* (2107) que avaliou um subgrupo de pacientes adultos, em 120 semanas, nesse estudo também não houve da alteração média comparado ao basal (Tabela 1).

Berger et al (2018) apresentaram os resultados de função pulmonar de todos os participantes do estudo combinados e aqueles disponíveis no protocolo mostram uma melhora numérica progressiva de CVF nas semanas 24 e 52. Quanto ao VVM, observa-se uma alteração numericamente superior na semana 24 ( $8,8 \pm 17,20$ ), seguida de uma alteração menos expressiva na semana 52 ( $2,2 \pm 41,24$ ).

Moisan et al (2020) fizeram essa avaliação por meio da razão FEV<sub>1</sub>/FVC, que, segundo os autores, permaneceu estável ao longo do tempo (por até 7 anos), independentemente da variante patogênica – não houve apresentação das medidas de tendência central.

Harmatz et al (2017) mostraram uma pequena redução média da CVF (n=8) na semana 48 (-0,07 L, SE 0,08; -5,4%, SE 11,0), enquanto VEF<sub>1</sub> (n=8) permaneceu estável (0,01 L, SE 0,03); 1,4%, SE 5,8) e VVM (n=9) aumentou (2,59 L/min, SE 0,67; 17,2%, SE 4,5). Os autores descrevem que a função respiratória para participantes no início do estudo era deficiente em comparação com os resultados de 325 participantes do estudo MorCAP, o que é previsto, uma vez que o estudo incluiu apenas participantes gravemente doentes. Mitchell et al (2020) indicou que o grupo de alfaelossulfase (n = 72; 5,66 anos) teve uma mudança percentual no VEF<sub>1</sub> de 20,9% (5,19) e CVF de 28,3% (4,78), e o outro grupo (n =

23; 1,41 anos), que fez o uso independente do estudo, teve uma mudança percentual no VEF1 de 18,3% (9,79) e CVF de 10,0% (4,67).

Cleary et al (2020) indicaram que CVF e VEF1 permaneceram estáveis ou melhoraram numericamente ao longo do tratamento (n=40; média [SD] de acompanhamento de 5,5 [2,92] anos). A alteração percentual média (DP) de CVF da linha de base até a última medição foi de 16,14% (36,04) e a de VEF1 foi de 15,59% (30,01). Em contraste com os dados do MorCAP (n=326), a CVF permaneceu estável ou melhorou, independentemente da idade no início do tratamento. Kilavuz et al, por fim, mostrou que quatro dos 5 participantes tiveram avaliações regulares da função pulmonar apresentaram doença pulmonar restritiva, que piorou em 1 caso (adulto) e se manteve estável nos outros.

**Tabela 1: Desfechos de função pulmonar nos estudos clínicos incluídos no PTC.**

	<b>Estudo</b>	<b>24w</b>	<b>48w</b>	<b>72w</b>	<b>120w</b>	<b>p-valor diferença grupos</b>
<b>CVF</b>	Hendriksz et al. (2014)	Elo - placebo: 3.26 (IC 95% -3.13, 9.64) [n=58]	--	--	--	0.304
	Hendriksz et al. (2016b)	--	--	Média:0,054 (EP 0,012) [n=156]	Média:0,076 (EP 0,018) [n=142]	p=0.0215 (ano 1) p=0.1528 (ano 2)
	Hughes et al. (2017)	--	--	--	Média:0.0 (SE 0.04) [n=31]	--
	Burton et al. (2015)	Média:3,4% (DP 9,01) [n=15]	--	--	--	--
	Berger et al. (2018)	--	Média:4,8%(DP 12,68) [n=15]	--	--	--
	Bhattacharya et al. (2020)	Mediana 0,0 L (IC de 95% -0,1, 0,2) ou +5,4% (n=6)	Mediana +0,1 L (IC de 95% 0,0, 0,3) ou +16,4 (n=6)	--	--	--
<b>VEF</b>	Hendriksz et al. (2014)	Elo - placebo: 1.82 (IC 95% - 5.52, 9.17) [n=58]	--	--	--	0,613
	Hendriksz et al. (2016b)	--	--	Média:0,039 (EP 0,011) [n=156]	Média:0,053 (EP 0,017) [n=142]	p=0.0215 (ano 1) p=0.1528 (ano 2)
	Hughes et al. (2017)	--	--	--	Média:0.0 (EP0.04) [n=32]	--
	Bhattacharya et al (2020)	Mediana 0.0 (95% CI -0.1 , 0.1) L ou +3.7% [n=6]	Mediana +0.1 (95% CI 0.0 , 0.2) L ou +14.1% [n=6]	--	--	--
<b>VVM</b>	Hendriksz et al. (2014)	Elo - placebo: 10.31 (IC 95% - 1.79, 22.42) [n=58]	--	--	--	0.094
	Hendriksz et al. (2016b)	--	--	Média:1,78 (EP 0,74) [n=144]	Média:1,8 (EP 1,04) [n=130]	p=0.1128 (ano 1) p=0.0661 (ano 2)
	Hughes et al. (2017)	--	--	--	Média:0.9 (EP 2.2) [n=30]	--

Legenda: NR Não reportado. DP, desvio padrão; EP, erro padrão, IC 95%, intervalo de confiança 95%

### **Sulfato de queratana normalizado para creatinina na urina**

Para a avaliação da medida do sulfato de queratana normalizado para creatinina na urina foi avaliada em Hendriks *et al* (2014) (NCT01275066) os quais indicaram que o tratamento com alfaelossulfase, quando comparado com placebo, levou a uma redução nos níveis de sulfato de queratana na urina (-40,7% [IC 95% -49.0, -32.4]) para o regime semanal, e Hendriks *et al* (2016a) (NCT01415427) fizeram medidas dos níveis do composto na urina, comparando os valores do tempo basal com 72 e 120 semanas e mostraram diferenças entre os grupos, respectivamente, - 56.8 (EP 5.16) e - 60.9 (3.77), ambos com  $p < 0,0001$ . Na avaliação dos pacientes adultos, Hughes *et al* (2017) (NCT01415427) apresentaram que as diferenças no grupo intervenção e grupo controle foram, respectivamente, -65,6% (SE 2,4%; n=30) *versus* 46,1% (SE 58,1%; n=4). E, por fim, Mitchell *et al* (2020) comentaram que a variação percentual de sulfato de queratana urinário foi semelhante entre os grupos intervenção e controle, -49,4% (4,19) e -44,3% (4,53), respectivamente.

### **Alterações cardíacas (avaliadas com ecocardiograma)**

No ECR Hendriks *et al* (2014) (NCT01275066) não observaram diferenças importantes no ecocardiograma (ECG) dos participantes e pontuam o curto tempo de acompanhamento. Enquanto isso, Burton *et al* (2015) mostraram que a função cardíaca foi avaliada, apesar de não estar prevista no protocolo do estudo, mas os resultados não foram apresentados e os autores apenas declararam que os ECGs não mostraram evidências claras de um efeito da Alfaelossulfase na função cardíaca após 24 semanas de terapia.

Bhattacharya *et al* (2020) (NCT01966029) indicaram que o número de pacientes com anormalidades no ECG permaneceu geralmente inalterado ao longo do estudo. Dois pacientes com ECG basal normal apresentaram alterações nas semanas 25 e 49 (bradicardia sinusal com bloqueio atrioventricular de primeiro grau e arritmia sinusal, respectivamente). Um paciente com ritmo nodal no ECG basal apresentou ECG normal nas semanas 25 e 49. O monitoramento Holter realizado na semana 25 neste paciente, contudo, demonstrou o ritmo nodal, que foi resolvido em 49 semanas. A avaliação cardíaca também não estava prevista como desfecho de eficácia no protocolo do estudo.

Já Moisan *et al* (2020) mostraram que quatro de 19 apresentaram progressão da doença cardíaca avaliada por ecocardiograma e o estudo conduzido por Kilavuz *et al* (2021) não sugeriu impacto positivo da Alfaelossulfase na função cardíaca, com três pacientes apresentando deterioração ao longo do tempo e os demais sem progressão.

## **ANEXO 2 - Utilização do medicamento no SUS e impacto orçamentário observado**

### **METODOLOGIA**

Para realizar esse estudo, foram utilizados os dados extraídos da Sala Aberta de Situação de inteligência em Saúde (SABEIS), desenvolvida no âmbito do DGITIS para atender as necessidades de informação direcionadas para a avaliação de tecnologias em saúde. Essa plataforma une as informações de banco abertos do SUS, o que possibilita criar coortes de acompanhamento por patologias específicas. Para esse estudo foi utilizado o dado atualizado até o dia 12 de janeiro de 2021.

Foram resgatadas todas as informações disponíveis do medicamento alfaelosulfase na SABEIS, de acordo com o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP): 06.04.24.009-0 -alfaelosulfase 1 mg/ml solução injetável (por frasco ampola de 5 ml), que estavam vinculados à mucopolissacaridose tipo IV A, de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10): E76.2 - Outras Mucopolissacaridoses.

Para avaliar a frequência de indivíduos, foi utilizado um número de identificação do usuário, gerado a partir do Cartão Nacional de SUS (CNS), mantendo o anonimato. Foram excluídos da análise, os procedimentos que não apresentaram cadastro do CNS ou os procedimentos em que o medicamento não foi aprovado.

A análise foi conduzida por meio da descrição da frequência absoluta, projeção de indivíduos em uso do fármaco para os próximos 13 meses e quantidade aprovada dessa tecnologia. Além disso, foi calculada a média de idade e a prevalência de usuários por sexo e faixa etária. Ainda, foi elaborado um mapa com a distribuição da quantidade de indivíduos em uso do fármaco por Unidade Federativa, utilizando o software QGIS, versão 3.12.3.

O impacto orçamentário estimado foi calculado utilizando modelo estático e os mesmos parâmetros do Relatório Técnico no 411 - Alfaelosulfase para pacientes com mucopolissacaridose tipo IVa (Síndrome de Morquio A) e dossiê elaborado pela BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda. O impacto orçamentário observado foi calculado a partir do valor de compra disponibilizado no Banco de Preço em Saúde e pela quantidade de medicamento aprovada para o tratamento de indivíduos com mucopolissacaridose tipo IVa, consultada por meio da SABEIS. Também foi calculado o impacto orçamentário referente a dois anos, através da projeção calculada com base nos dados da quantidade aprovada.

## RESULTADOS

### Implementação da alfaelosulfase para mucopolissacaridose tipo IV A (Síndrome de Morquio A)

A alfaelosulfase para mucopolissacaridose tipo IVa foi incorporado ao SUS por meio da Portaria SCTIE/MS nº 82, de 19 de dezembro de 2018, após recomendação favorável proferida pela Conitec em sua 73ª reunião ordinária, mediante os seguintes condicionantes:

- 1 – Protocolo de uso da alfaelosulfase estabelecido pelo Ministério da Saúde;
- 2 – Atendimento e tratamento restritos a hospitais que integrem a Rede Nacional de Pesquisa Clínica;
- 3 – Registro dos dados clínicos e farmacêuticos em sistema nacional informático do SUS;
- 4 – Uso ad experimentum (reavaliação em 3 anos);
- 5 – Laudo próprio para dispensação do medicamento;
- 6 – Fornecimento aos respectivos hospitais; e
- 7 – Negociação para redução significativa de preço.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Mucopolissacaridose Tipo IV A (Síndrome de Morquio A) foi publicado em 04 de setembro de 2019 por meio da Portaria Conjunta SCTIE/SAES/MS nº 19. Em 18 de dezembro de 2020 foi publicada a Portaria SAES/MS nº 1.137, que incluiu o procedimento da alfaelosulfase na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS, permitindo, enfim, sua dispensação para mucopolissacaridose tipo IV A. Entretanto, o primeiro registro de utilização do medicamento ocorreu em fevereiro de 2021.

### Indivíduos em uso de alfaelosulfase para mucopolissacaridose tipo IVa no SUS

Alfaelosulfase para mucopolissacaridose tipo IVa no SUS foi implementada em fevereiro de 2021. No primeiro mês, foram atendidos apenas 4 usuários e dispensados 136 frascos-ampolas do medicamento. Essa quantidade aumentou progressivamente nos meses seguintes e em novembro de 2021, dado mais recente disponível, havia 105 indivíduos com tratamento ativo e 4.448 frascos-ampolas ofertados, como pode ser visualizado na tabela 1.

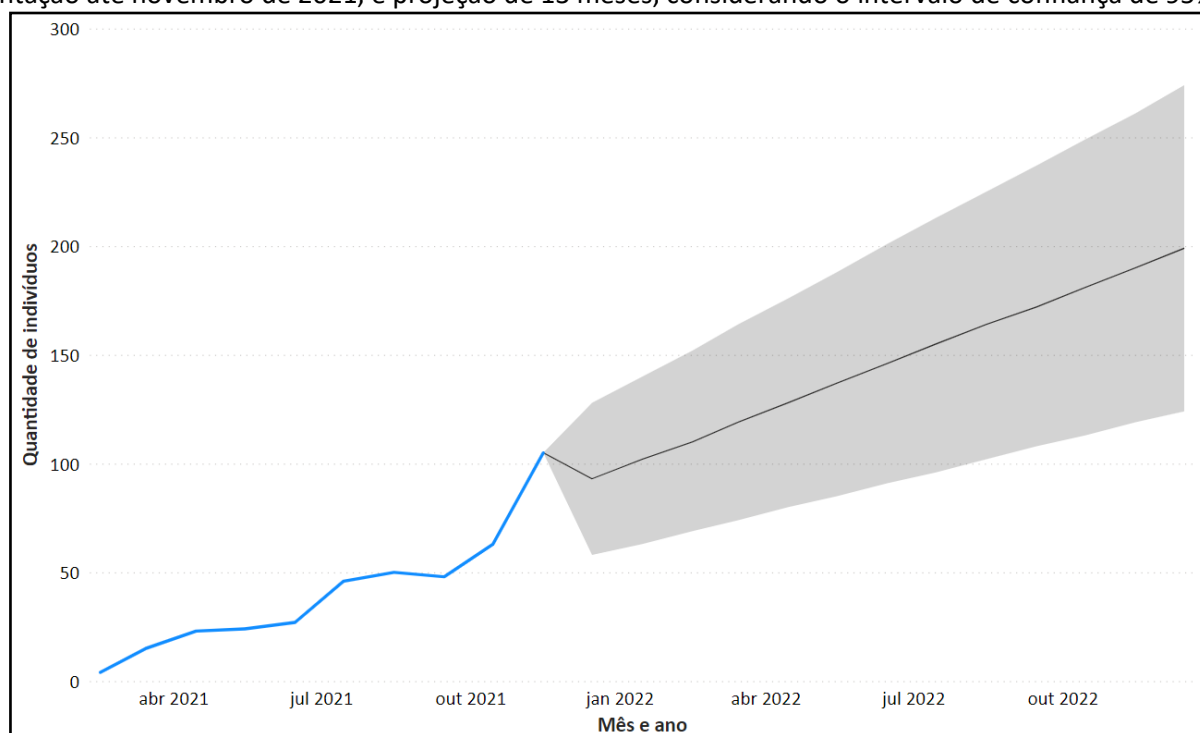
**Tabela 1.** Quantidade de indivíduos no SUS em uso de alfaelosulfase para mucopolissacaridose tipo IVa e quantidade aprovada do medicamento, por mês, desde a implementação, em fevereiro, até novembro de 2021, no Brasil.

MÊS	QUANTIDADE DE USUÁRIOS	QUANTIDADE APROVADA DO MEDICAMENTO
Fevereiro	4	136
Março	15	436
Abril	23	750
Maió	24	728
Junho	27	886
Julho	46	1.491
Agosto	50	1.864
Setembro	48	1.691
Outubro	63	2.488
Novembro	105	4.448

Fonte: SABEIS, 2021

Com base na quantidade de usuários e de medicamentos aprovados, foi feita a previsão para os próximos 13 meses, a fim de obter os dados referente a dois anos de uso do medicamento. Observou-se a tendência crescente de ambas as quantidades (figura 01 e 02). Estima-se que em dezembro de 2022 a quantidade de indivíduos em uso de alfaelosulfase para mucopolissacaridose tipo IVa seja 199 (IC<sub>95%</sub> 124; 274) e a de medicamentos aprovados, 9.324 (IC<sub>95%</sub> 5.358; 13.291 (tabela 2 e 3).

**Figura 3.** Quantidade de indivíduos no SUS em uso de alfaelosulfase para mucopolissacaridose tipo IVa, desde a implementação até novembro de 2021, e projeção de 13 meses, considerando o intervalo de confiança de 95%, Brasil.



Fonte: SABEIS, 2022

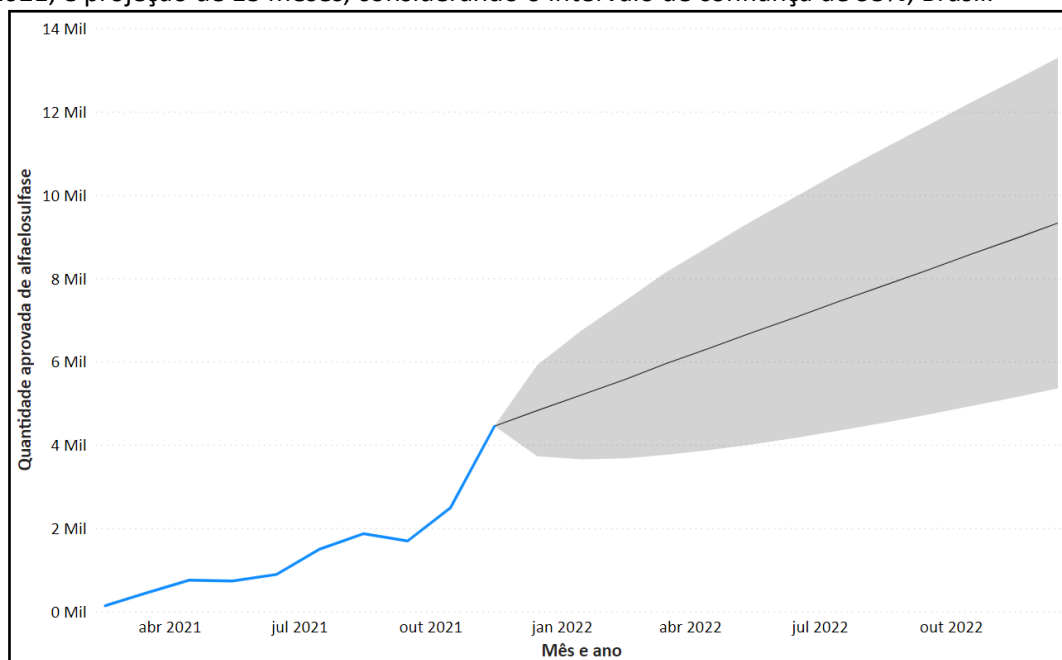
**Tabela 2.** Projeção de 13 meses da quantidade de indivíduos usuários de alfaelosulfase para mucopolissacaridose tipo IVa no SUS, considerando o intervalo de confiança de 95%.

MÊS	PROJEÇÃO	INTERVALO DE CONFIANÇA 95%
<b>2021</b>		
Dezembro	93	58; 128
<b>2022</b>		
Janeiro	102	63; 140
Fevereiro	110	69; 152
Março	119	74; 164
Abril	128	80; 176
Maio	137	85; 188
Junho	146	91; 201
Julho	155	96; 213

Agosto	164	102; 225
Setembro	172	108; 237
Outubro	181	113; 249
Novembro	190	119; 261
Dezembro	199	124; 274

Fonte: SABEIS, 2022

**Figura 4.** Quantidade aprovada de alfaelossulfase para mucopolissacaridose tipo IVa, desde a implementação até novembro de 2021, e projeção de 13 meses, considerando o intervalo de confiança de 95%, Brasil.



Fonte: SABEIS, 2022

**Tabela 3.** Projeção de 13 meses da quantidade de alfaelossulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo IVa no SUS, considerando o intervalo de confiança de 95%.

MÊS	PROJEÇÃO	INTERVALO DE CONFIANÇA 95%
<b>2021</b>		
Dezembro	4.823	3.727; 5.919
<b>2022</b>		
Janeiro	5.198	3.649; 6.747
Fevereiro	5.573	3.676; 7.470
Março	5.948	3.757; 8.140
Abril	6.323	3.873; 8.774
Mai	6.699	4.013; 9.384
Junho	7.074	4.171; 9.976
Julho	7.449	4.344; 10.553
Agosto	7.824	4.530; 11.118
Setembro	8.199	4.725; 11.673
Outubro	8.574	4.929; 12.219
Novembro	8.949	5.140; 12.758
Dezembro	9.324	5.358; 13.291

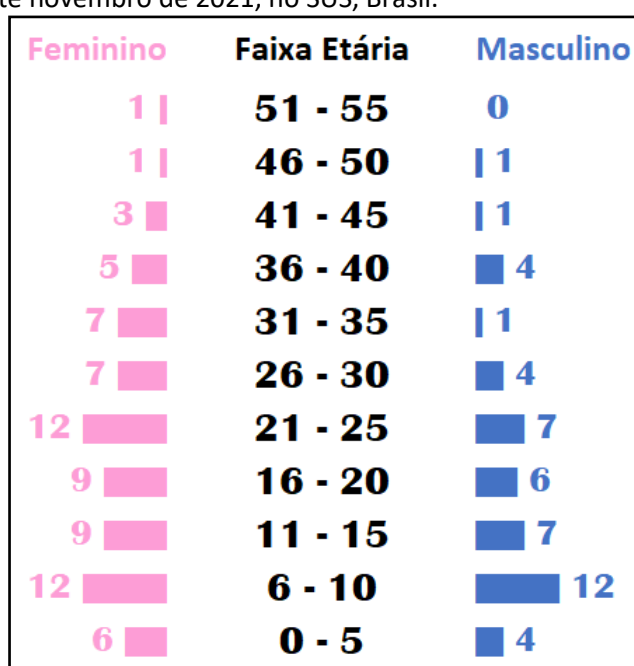
Fonte: SABEIS, 2022



No período avaliado, de fevereiro a novembro de 2021, houve 119 indivíduos que utilizaram o medicamento, destes, 105 ainda estavam em tratamento no último mês avaliado, em novembro. Isso demonstra que houve boa aderência dos usuários ao tratamento no período avaliado.

Na figura 03, apresenta-se a avaliação da prevalência de indivíduos em uso de alfaelosulfase para mucopolissacaridose tipo IVa por sexo, segundo a faixa etária. Apesar da pequena diferença, houve predominância do sexo feminino em todas as faixas etárias. Em ambos os sexos a maior prevalência foi entre 6 e 10 anos. A média de idade dos indivíduos foi 19,9 anos ( $\pm 11,9$ ), com idade mínima registrada foi 0 anos e a máxima de 51 anos.

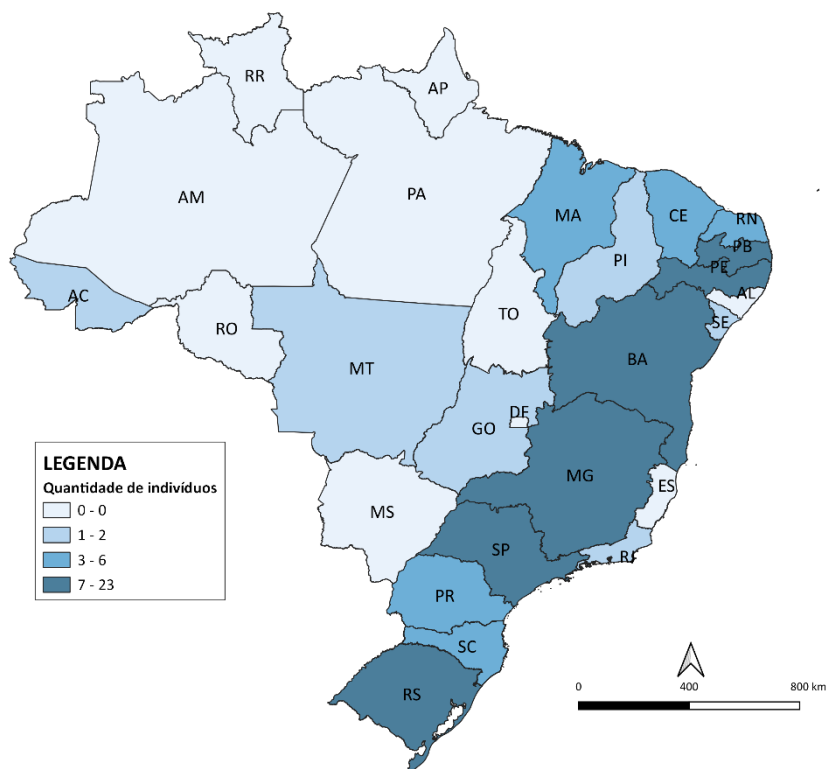
**Figura 5.** Distribuição de indivíduos em uso da alfaelosulfase para mucopolissacaridose tipo IVa por sexo, segundo a faixa etária, desde a implementação até novembro de 2021, no SUS, Brasil.



Fonte: SABEIS, 2022

Das 27 Unidades Federativas brasileiras, 17 apresentaram ao menos um usuário residente em uso de alfaelosulfase. Pernambuco foi a que apresentou a maior quantidade, com registro de 23 indivíduos (figura 04 e tabela 4).

**Figura 6.** Quantidade de indivíduos em uso de alfaelossulfase para mucopolissacaridose tipo IVa no SUS por Unidade Federativa, desde a implementação até novembro de 2021 no Brasil.



Fonte: SABEIS, 2022

**Tabela 4.** Quantidade de usuários em uso de alfaelossulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo IVa no SUS, por Unidade de Federação, município e Índice de Desenvolvimento Humano Municipal, no Sistema Único de Saúde (SUS), em 2020, no Brasil.

UF	MUNICÍPIO	IDHM	QUANTIDADE DE USUÁRIOS
Pernambuco	Recife	Alto	18
Paraíba	Cajazeiras	Médio	5
São Paulo	São Paulo	Muito alto	5
Paraíba	Princesa Isabel	Médio	4
Paraíba	Campina Grande	Alto	3
Bahia	Salvador	Alto	3
São Paulo	Ribeirão Preto	Muito alto	3
Paraíba	João Pessoa	Alto	3
Minas Gerais	Carandaí	Médio	2
Minas Gerais	Cristina	Médio	2
Mato Grosso	Pedra Preta	Médio	2
Paraíba	Taperoá	Médio	2
Acre	Rio Branco	Alto	2
Ceará	Fortaleza	Alto	2
Paraíba	Congo	Médio	2
Bahia	Brumado	Médio	2
Santa Catarina	Palhoça	Alto	2

RELATÓRIO DE  
**MONITORAMENTO  
 DE TECNOLOGIAS**

Bahia	Presidente Jânio Quadros	Baixo	2
Rio Grande do Sul	Mostardas	Médio	2
Minas Gerais	Araguari	Alto	2
Bahia	Feira de Santana	Alto	1
Minas Gerais	Belo Horizonte	Muito alto	1
Minas Gerais	Pedralva	Médio	1
Minas Gerais	Sacramento	Alto	1
Minas Gerais	Virgem da Lapa	Médio	1
Rio de Janeiro	Campos dos Goytacazes	Alto	1
Rio de Janeiro	São João de Meriti	Alto	1
São Paulo	Barueri	Alto	1
São Paulo	Birigui	Alto	1
São Paulo	Fernandópolis	Alto	1
São Paulo	Guarujá	Alto	1
São Paulo	Poá	Alto	1
São Paulo	Riolândia	Alto	1
São Paulo	São Bernardo do Campo	Muito alto	1
São Paulo	São José do Rio Preto	Alto	1
São Paulo	Sorocaba	Alto	1
Paraná	Boa Ventura de São Roque	Médio	1
Paraná	Curitiba	Muito alto	1
Paraná	Pitanga	Alto	1
Paraná	São Jorge d'Oeste	Alto	1
Santa Catarina	Criciúma	Alto	1
Santa Catarina	Indaial	Alto	1
Santa Catarina	Lages	Alto	1
Santa Catarina	Timbó	Alto	1
Rio Grande do Sul	Canoas	Alto	1
Rio Grande do Sul	Gravataí	Alto	1
Rio Grande do Sul	Lajeado	Alto	1
Rio Grande do Sul	Santa Bárbara do Sul	Alto	1
Rio Grande do Sul	Santa Maria	Alto	1
Rio Grande do Sul	Santo Antônio da Patrulha	Alto	1
Rio Grande do Sul	São Francisco de Paula	Médio	1
Rio Grande do Sul	São Leopoldo	Alto	1
Rio Grande do Sul	Torres	Alto	1
Goiás	Cachoeira Dourada	Médio	1
Maranhão	Bom Jesus das Selvas	Médio	1
Maranhão	São Luís	Alto	1
Maranhão	São Mateus do Maranhão	Médio	1
Piauí	Monsenhor Gil	Médio	1
Ceará	Aurora	Médio	1
Ceará	Baturité	Médio	1
Ceará	Mombaça	Médio	1
Rio Grande do Norte	Alto do Rodrigues	Médio	1

Rio Grande do Norte	Baraúna	Médio	1
Rio Grande do Norte	Cerro Corá	Médio	1
Rio Grande do Norte	Natal	Alto	1
Rio Grande do Norte	Pau dos Ferros	Médio	1
Rio Grande do Norte	São Miguel	Médio	1
Paraíba	Caturité	Médio	1
Paraíba	Matinhas	Baixo	1
Paraíba	Monteiro	Médio	1
Paraíba	Tenório	Médio	1
Sergipe	Ilha das Flores	Médio	1
Bahia	Cabaceiras do Paraguaçu	Médio	1

Fonte: SABEIS, 2022

Importante ressaltar que a maioria dos municípios (36 dos 73 municípios) tinham Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) alto (tabela 5). Assim, é justificável a hipótese que, por se tratar de uma doença rara, os usuários estão concentrados em cidades de grande porte, visto que esses municípios ofertam maior suporte para as condições desses pacientes.

**Tabela 5.** Quantidade de municípios, segundo o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM), com o registro de pelo menos um indivíduo residente em uso de alfaelosulfase para mucopolissacaridose tipo IVa pelo SUS, desde a implementação, em fevereiro, até novembro de 2021, no Brasil.

IDHM	QUANTIDADE DE MUNICÍPIOS
Muito baixo	0
Baixo	2
Médio	30
Alto	36
Muito alto	5
<b>Total</b>	<b>73</b>

Fonte: SABEIS, 2022

### Impacto orçamentário da alfaelosulfase para mucopolissacaridose tipo IVa no SUS

A estimativa do impacto orçamentário da alfaelosulfase para análise de incorporação, disponível no relatório técnico no 411, foi através de modelo dinâmico, de estados transicionais (tabela 6). A fim de comparar o impacto orçamentário estimado com os dados de vida real foi recalculado o impacto orçamentário utilizando modelo estático com os mesmos parâmetros do relatório (tabela 7 e 8).

O preço proposto pelo demandante para a incorporação foi R\$ 3.171,13, entretanto na consulta pública, a empresa fabricante encaminhou à Conitec uma nova proposta de preço, de R\$ 2.351,29, valor este que foi utilizado para cálculo nessa análise e que representa uma redução de aproximadamente 25% do preço proposto inicialmente para incorporação.

Para calcular a quantidade de ampolas estimada para o tratamento de cada paciente, considerou-se o esquema posológico do relatório técnico, o qual recomenda 2mg por kg de peso corporal, administrados uma vez por semana em infusão intravenosa. Foi adotado o peso médio dos pacientes utilizado no dossiê elaborado pela BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda. Desta forma, foi estimado que cada usuário iria utilizar em média 10 ampolas semanais do alfaelosulfase, com um custo anual de 1.128.619,20 reais (tabela 7).

**Tabela 6.** Estimativa do impacto orçamentário da alfaelosulfase no SUS para indivíduos com mucopolissacaridose tipo IVa, no Brasil, de 2019 a 2023.

ESTIMATIVAS	2019	2020	2021	2022	2023
Custo do tratamento padrão (R\$)*	89.448	123.660	219.230	254.465	274.239
Custo do tratamento com alfaelosulfase (R\$)*	156.578.882	171.240.796	185.090.767	198.751.296	211.868.484
Impacto orçamentário (R\$)*	156.489.434	171.117.135	184.871.536	198.496.831	211.594.245

\* Calculado com o preço anterior a proposta de redução de 25%, R\$ 3.171,13.

Fonte: Relatório Técnico nº 411 - Alfaelosulfase para pacientes com mucopolissacaridose tipo IVa (Síndrome de Morquio A).

**Tabela 7.** Composição da estimativa dos custos da alfaelosulfase.

ATRIBUTOS	VALORES
Preço proposto pelo demandante na consulta pública <sup>I</sup>	R\$ 2.351,29
Peso médio do paciente <sup>II</sup>	25 Kg
Quantidade média da alfaelosulfase por indivíduo (semanal) <sup>III</sup>	10 ampolas
Custo por indivíduo (semanal) <sup>III</sup>	R\$ 23.512,90
Custo por indivíduo (anual) <sup>III</sup>	R\$ 1.128.619,20

<sup>I</sup> Relatório Técnico no 411 - Alfaelosulfase para pacientes com mucopolissacaridose tipo IVa (Síndrome de Morquio A).

<sup>II</sup> Dado do dossiê elaborado pela BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

<sup>III</sup> Calculado com base na dose recomendada no Relatório Técnico no 411 - Alfaelosulfase para pacientes com mucopolissacaridose tipo IVa (Síndrome de Morquio A).

Fonte: Relatório Técnico no 411 - Alfaelosulfase para pacientes com mucopolissacaridose tipo IVa (Síndrome de Morquio A); Dossiê elaborado pela BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

A estimativa da população que teria acesso ao tratamento com alfaelosulfase foi realizada baseada em estudos de mercado conduzidos pela BioMarin Brasil Farmacêutica, demandante da incorporação, e análises de informações de compras da tecnologia no Diário Oficial. Essas fontes geraram o número de 95 pacientes para propor tratamento no primeiro ano. A partir desse número, foi acrescida a incidência estimada da mucopolissacaridose IVa, de 1 caso para 300.000 nascidos vivos, gerando uma estimativa de 9 a 12 novos casos por ano, nos anos subsequentes. Assim o impacto orçamentário estimado foi R\$ 107.218.824,00 reais no primeiro ano, 2019, (tabela 8).

**Tabela 8.** Estimativa do impacto orçamentário da alfaelosulfase no SUS para indivíduos com mucopolissacaridose tipo IVa, no momento da incorporação, no Brasil, de 2019 a 2023.

ATRIBUTOS	2019	2020	2021	2022	2023
Estimativa de indivíduos *	95	104	113	121	129
Quantidade estimada de ampolas anual	45.600	49.920	54.240	58.080	61.920
Preço proposto pelo demandante	2.351,29	2.351,29	2.351,29	2.351,29	2.351,29
Impacto orçamentário (R\$)	107.218.824,00	117.376.396,80	127.533.969,60	136.562.923,20	145.591.876,80

\* Dado do dossiê elaborado pela BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda

**Fonte:** Relatório Técnico no 411 - Alfaelosulfase para pacientes com mucopolissacaridose tipo IVa (Síndrome de Morquio A); Dossiê elaborado pela BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

Para calcular o impacto orçamentário observado, foi utilizado a soma da quantidade aprovada da alfaelosulfase, desde a implementação, em fevereiro, até novembro de 2021. A compra foi realizada por R\$ 2.532,34, de acordo com o Banco de Preço em Saúde, preço superior ao proposto na consulta pública, que foi R\$ 2.351,29.

Conforme relatório do SISMAT, extraído em 17 de novembro de 2021 pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos – DAF/SCTIE/MS, não consta retirada de frascos do medicamento em referência do estoque do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF para demandas judiciais.

Dessa forma, o impacto orçamentário foi R\$ 37.777.448,12 no período avaliado, de fevereiro a novembro de 2021 (tabela 6). Apesar dos dados não completarem um ano de análise, observa-se que a quantidade de usuários observados (119 usuários) é superior ao estimado para 2021, 113 usuários (tabela 8 e 9).

**Tabela 9.** Impacto orçamentário observado da alfaelosulfase no SUS para indivíduos com mucopolissacaridose tipo IVa, entre fevereiro e novembro de 2021, no Brasil.

ATRIBUTOS	VALORES
Quantidade de indivíduos atendidos no período	119
Quantidade aprovada	14.918
Preço do medicamento (R\$)	2.532,34
Impacto orçamentário (R\$)	37.777.448,12

**Fonte:** SABEIS e Banco de Preço em Saúde

Com o objetivo de comparar o impacto orçamentário estimado e observado foi realizado a projeção para os próximos 13 meses. Em relação a 2021 espera-se que a quantidade aprovada até dezembro seja de 19.741 ampolas (IC<sub>95%</sub> 18.645; 20.837) quantidade inferior ao estimado, de 54.240 ampolas. Conseqüentemente o impacto orçamentário observado foi inferior ao previsto, respectivamente R\$ 49.990.923,94 (IC<sub>95%</sub> 47.215.479,30; 52.766.368,58) reais e R\$ 127.533.969,60 reais. Essa diferença inicial já era esperada, visto que o medicamento está no primeiro ano de implementação e ainda está em processo de difusão (tabela 8 e 10).

Ao comparar a quantidade de ampolas em 2022, observa-se que a estimativa está dentro do intervalo de confiança de 95% do valor projetado com base nos dados observados. Foram estimadas 58.080 ampolas e a projeção foi

87.134 ampolas (IC<sub>95%</sub> 52.165; 122.103). Consequentemente o impacto orçamentário também está dentro do estimado (tabela 8 e 10).

**Tabela 10.** Impacto orçamentário estimado com base na quantidade aprovada observada da alfaelossulfase no SUS para indivíduos com mucopolissacaridose tipo IVa, entre fevereiro e novembro de 2021, no Brasil.

ATRIBUTOS	2021*		2022	
	VALORES	IC <sub>95%</sub>	VALORES	IC <sub>95%</sub>
Quantidade aprovada	19.741	18.645; 20.837	87.134	52.165; 122.103
Impacto orçamentário (R\$)**	49.990.923,94	47.215.479,30; 52.766.368,58	220.652.913,56	132.099.516,10; 309.206.311,02

\*Avaliado de fevereiro a dezembro de 2021.

\*\*Calculado com o preço da última compra (R\$ 2.532,34).

Fonte: SABELS e Banco de Preço em Saúde

### **ANEXO 3 - Monitoramento do horizonte tecnológico**

Para a elaboração do Monitoramento do Horizonte Tecnológico, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da mucopolissacaridose tipo IVa.

Utilizou-se o termo “*mucopolysaccharidosis IVa*” no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status ( Indication ( Morquio syndrome ) Status ( Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical or Phase 1 Clinical ) Link to highest status )*. As buscas foram realizadas no período de 22 a 24/11/2021.

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, não foram identificadas tecnologias no horizonte que satisfizessem aos critérios estabelecidos para a análise.



## ANEXO 4 – Estudo de situação patentária

### Estratégia de busca

Para a busca patentária foram utilizadas as bases de dados Cortellis Competitive Intelligence, Cortellis Generics – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI) e a base de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI. O Orange Book, base de dados da Food and Drug Administration – FDA, também foi consultado.

Na busca realizada no Cortellis Intelligence, o campo de Busca Avançada foi utilizado para refinar os resultados com maior precisão, utilizando os seguintes termos: “elosulfase alfa”. Utilizando a guia Patentes, a busca foi feita a partir da seleção da opção “indication” onde foi inserida o filtro “morquio syndrome; mucopolysaccharidosis; morquio disease”. A partir dos resultados ainda foi realizado um segundo refinamento, restringindo-se aos documentos com correspondência no Brasil, ou seja, que tenham sido depositados no INPI, tal correspondência foi verificada utilizando as bases de dados do Escritório Europeu - Espacenet e a base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual - PatentScope.

### Busca patentária

A busca patentária na base de dados Cortellis Intelligence e no Orange Book, onde foi utilizado o nome do princípio ativo do medicamento, foram encontrados 4 (quatro) documentos de patentes. Destes, 2 (dois) documentos possuem pedidos correspondentes depositados no Brasil, cujos dados estão dispostos no Quadro 1.

Ambos os pedidos seguem em análise pelo trâmite convencional do INPI: BR122019020930 e PI0906948.

Ademais, observa-se 1 (um) produto (Vimizim) registrados na ANVISA para o princípio ativo (Alfaelosulfase), concedido para a empresa Biomarin Brasil Farmacêutica LTDA (CNPJ: 08.002.360/0001-34), com vencimento previsto para 12/2029.

**Quadro 1.** Busca realizada via *Cortellis Intelligence* e *INPI* para alfaelosulfase.

Nº da Patente INPI	Título	Titular	Data do depósito no INPI	Situação atual		ADI 5529
				Status	Vigência	
BR112013001558	Método para purificar enzima nacetilgalactosamina-6-sulfatase (GALNS) recombinante, composição que compreende a referida enzima e seu uso no tratamento de mucopolissacaridose 5 tipo IVa (MPS IVa) ou Síndrome de Morquio a, bem como formulação	Biomarin Pharmaceutical Inc. (US)	22/07/2011	Em análise	se concedida, expirará em 20 anos contados da data do depósito – Previsto para 22/07/2031.	Não se aplica
PI0906948	Fabricação de enzimas sulfatase lisossômicas humanas ativas altamente fosforiladas e usos da mesma	Biomarin Pharmaceutical Inc. (US)	16/01/2009	Em análise	se concedida, expirará em 20 anos contados da data do depósito – Previsto para 16/01/2029.	Não se aplica



# RELATÓRIO DE **MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS**

DISQUE  
SAÚDE  
**136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE