



RELATÓRIO DE **MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS**

Galsulfase no tratamento da
mucopolissacaridose tipo VI

Nº 03

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

Elaboração dos Estudos

Parecer Técnico Científico

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE DA COCHRANE BRASIL

Cristiane Rufino de Macedo

Álvaro Nagib Atallah

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

Thaís 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 nº 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.....	7
6. HISTÓRICO DA INCORPORAÇÃO.....	8
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	15
14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	15
ANEXO 1 - Parecer Técnico Científico	17
ANEXO 2 - Utilização do medicamento no SUS e impacto orçamentário observado	71
ANEXO 3 - Monitoramento do Horizonte Tecnológico.....	80
ANEXO 4 – Estudo de Situação Patentária	82

1. APRESENTAÇÃO

A galsulfase foi incorporada ao SUS em dezembro de 2018, como único medicamento específico disponível para o tratamento da mucopolissacaridose tipo VI, 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 galsulfase para mucopolissacaridose tipo VI 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 VI (MPS-VI)

A MPS-VI, ou Síndrome Maroteaux-Lamy, é uma doença genética rara, causada pela atividade deficiente da enzima N-acetilgalactosamina-4-sulfatase ou arilsulfatase B (ASB), responsável pela degradação do glicosaminoglicano (GAGs) dermatan sulfato (DS), resultando no acúmulo desse componente nos lisossomos de múltiplos tecidos do corpo. Pacientes com a forma rapidamente progressiva apresentam mortalidade precoce no início da fase adulta, geralmente por insuficiência cardiopulmonar. Nas formas com progressão lenta, as morbidades também podem ser significativas com mortalidade em torno da terceira a quinta década de vida. 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 galsulfase.

Tecnologia: galsulfase (Naglazyme®)

Medicamento que atua como terapia de reposição enzimática específica para pacientes com MPS-VI. A dose recomendada é de 1 mg por kg de peso corporal, administrados uma vez por semana em infusão intravenosa.

Histórico da incorporação:

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

Relatório Técnico da Conitec nº 412, de dezembro de 2018.

Portaria de incorporação SCTIE/MS nº 83, de 20 de dezembro de 2018.

PCDT publicado pela Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 20, de 05 de dezembro de 2019.

Inclusão do procedimento na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS pela Portaria SAES/MS nº 1.020, de 22 de outubro de 2020.

Evidências clínicas: Melhora observada em mortalidade, resistência física (teste de caminhada e subida de escadas), excreção urinária de glicosaminoglicanos, e boa tolerabilidade com o medicamento. Foram incluídos 23 estudos, com pacientes acompanhados por até 15 anos. Cinco estudos foram realizados com a participação de centros ou autores brasileiros. Nenhum ensaio clínico randomizado foi publicado após a incorporação do medicamento.

Utilização do medicamento no SUS: Início da dispensação em janeiro de 2021, com o atendimento de 183 pacientes até novembro de 2021. Aquisição do medicamento realizada com preço unitário de R\$ 4.293,57. Não há informações clínicas disponíveis sobre o desempenho do medicamento no contexto do SUS. No momento da incorporação, previu-se o atendimento a 183 pacientes no primeiro ano de incorporação, com preço proposto de R\$ 3.986,60.

Impacto orçamentário observado: R\$ 96.867.232,77 entre janeiro e novembro de 2021. Previu-se na incorporação um impacto orçamentário de R\$ 255.792.054 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 3 ou 4 em andamento para o tratamento da MPS-VI. Há três tecnologias em fase 1 e 2 de pesquisa clínica: Odiparcil, de uso oral, em fase 2a; Lysosan™, de administração subcutânea, em fase 1/2; e AAV2/8.TBG.hARSB, administrado por via intravenosa, em fase 1/2.

Estudo de situação Patentária: Foi identificada a patente PI0316039 associada ao medicamento, de titularidade da Biomarin, com vigência até 2023.

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 galsulfase para mucopolissacaridose tipo VI, considerando a implementação recente da tecnologia no SUS.

4. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO CLÍNICA

A Mucopolissacaridose Tipo VI (MPS-VI), ou Síndrome Maroteaux-Lamy, é uma doença genética rara, autossômica recessiva, causada pela atividade deficiente da enzima N-acetilgalactosamina-4-sulfatase ou arilsulfatase B (ASB), responsável pela degradação do glicosaminoglicano (GAGs) dermatan sulfato (DS), resultando no acúmulo desse componente nos lisossomos de múltiplos tecidos do corpo (1). A MPS-VI é uma doença heterogênea e progressiva (9–12). Pacientes com a forma rapidamente progressiva frequentemente desenvolvem baixa estatura, alterações faciais grosseiras, anormalidades esqueléticas e nas articulações, compressão da medula espinhal, comprometimento da função pulmonar e cardiovascular, alterações oculares, infecções respiratórias, otites de repetição e mortalidade precoce no início da fase adulta, geralmente por insuficiência cardiopulmonar. Nas formas com progressão lenta, as morbidades também podem ser significativas com mortalidade em torno da terceira a quinta década de vida (11,13).

Entre os anos de 1982 e 2019 foram diagnosticados 1.652 casos de Mucopolissacaridose no Brasil, sendo que 351 (21,25%) deles eram MPS-VI (14). De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da MPS-VI, o diagnóstico da doença inclui exame físico, exames bioquímicos com a medida da atividade enzimática e a presença de duas mutações patogênicas bialélicas no gene ASB (15).

O tratamento dos pacientes com MPS-VI inclui intervenções gerais e específicas. As intervenções gerais referem-se a tratamentos ortopédicos, respiratórios, oftalmológicos e cirúrgicos. Entre os tratamentos específicos encontram-se o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) e a terapia de reposição enzimática (TRE) com galsulfase (15)..

5. TECNOLOGIA

A galsulfase é indicada como uma terapia de reposição enzimática para MPS-VI. O objetivo da TRE é substituir a arilsulfatase B deficiente e assim limitar, parar ou reverter a progressão da MPS-VI.

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

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

Tipo de tecnologia	Medicamento
Princípio ativo	Galsulfase
Nome comercial	Naglazyme®
Apresentação	Solução para diluição para infusão de 1 mg/mL de galsulfase em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 5 mL
Fabricante	BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda
Indicação aprovada na Anvisa	Terapia de reposição enzimática de longo prazo, em pacientes com diagnóstico confirmado de mucopolissacaridose tipo VI

RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Indicação disponível no SUS	Tratamento da MPS-VI
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é de 1 mg por kg de peso corporal, administrados uma vez por semana em infusão intravenosa durante aproximadamente 4 horas
Contraindicações	O medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos componentes da fórmula
Cuidados e precauções	Risco de reações anafiláticas e reações alérgicas graves nos pacientes durante e após 24 horas da infusão. Risco de reações imunomediadas pelo complexo tipo III. Deve-se ter cuidado ao administrar o medicamento a pacientes com menos de 20 kg e/ou suscetíveis a sobrecarga líquida, tais como pacientes com doença respiratória aguda ou pacientes com função cardíaca e/ou respiratória comprometidas, sob risco de ocorrência de ocorrer insuficiência cardíaca congestiva. Antes do início do tratamento, deve-se avaliar o grau de obstrução das vias aéreas devido à possibilidade de ocorrência de comprometimento respiratório agudo durante a infusão. Devido ao potencial de ocorrência de reações durante a infusão, os pacientes devem receber anti-histamínicos associados ou não a antipiréticos antes das infusões. Dados limitados estão disponíveis para pacientes com menos de 1 ano de idade. Os estudos clínicos não incluíram pacientes com idade acima de 29 anos. Não se sabe se pacientes com mais idade teriam a mesma resposta.
Reações adversas	Adicionalmente às reações à infusão, relatadas nos estudos clínicos, as reações adversas graves que ocorreram mundialmente durante o uso comercial do medicamento incluem anafilaxia, choque, hipotensão, broncoespasmo e insuficiência respiratória. Outras reações durante a infusão incluíram febre, eritema, palidez, bradicardia, taquicardia, hipóxia, cianose, taquipneia e parestesia. Dados de pós-comercialização identificaram um caso de nefropatia membranosa e raros relatos de trombocitopenia.

6. HISTÓRICO DA INCORPORAÇÃO

A galsulfase foi incorporada ao SUS por meio da Portaria SCTIE/MS nº 83, de 20 de dezembro de 2018, como único medicamento específico disponível para o tratamento da MPS-VI. A decisão foi precedida de análise pela Conitec a partir de demanda da empresa produtora da tecnologia. O Relatório Técnico nº 412, de dezembro de 2018, utilizou como evidência clínica da tecnologia um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego e estudos observacionais de registro de pacientes. O ECR incluiu 39 pacientes, com idade superior a 7 anos, acompanhados por 24 semanas. Os pacientes que receberam galsulfase caminharam em média 92 metros a mais no teste de caminhada de 12 minutos (IC 95% 11 a 172 metros; $p = 0,025$), 53 metros a mais no teste de caminhada de 6 minutos (IC95% 14 a 90 metros; $p = 0,007$) e subiram 5,7 degraus por minuto a mais no teste de subida de escada em 3 minutos (IC 95% -0,1 a 11,5 degraus por minuto; $p = 0,053$) do que os pacientes que receberam placebo. A melhoria foi mantida durante o estudo de extensão de 24 semanas. A diferença média na semana 24 entre galsulfase e o placebo para creatinina na urina foi de $-227 \pm 18 \mu\text{g}/\text{mg}$ ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa em relação ao placebo nos testes de função pulmonar, dor articular, edema articular, mobilidade articular, nível de energia física ou número de moedas coletadas em um minuto (desfechos secundários e terciários). Entre os estudos observacionais avaliados, observou-se ganho de estatura e melhora nas funções pulmonares e teste de caminhada no acompanhamento por até 6,8 anos.

A avaliação econômica apresentou como resultado uma razão de custo efetividade incremental de R\$ 2.548.590,47/ano de vida e R\$ 2.516.286,14/QALY. O impacto orçamentário estimou o atendimento de 183 pacientes no primeiro ano, com 12 a 13 pacientes novos a cada ano. O impacto orçamentário incremental foi estimado em R\$ 255.792.054 no primeiro ano (2019), chegando a R\$ 121.387.381 no quinto ano após a incorporação (2023), resultando em um impacto orçamentário acumulado em R\$ 1.004.681.637 (2019 a 2023). A redução progressiva no impacto orçamentário foi devida à estimativa de mortalidade da população, a qual foi considerada como importante limitação da estimativa.

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 galsulfase no SUS.

Durante a consulta pública, foram recebidas 2.380 contribuições, sendo 128 pelo formulário para contribuições técnico-científicas, 1.138 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião e uma nova proposta de preço do demandante, de R\$ 3.986,60 por frasco contendo 5mg do produto, cuja posologia é de 1 mg/kg de peso corpóreo, administrado uma vez por semana como infusão intravenosa.

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 galsulfase para pacientes com mucopolissacaridose tipo VI (deficiência de N-acetilgalactosamina 4-sulfatase), mediante os seguintes condicionantes:

- “1 – Protocolo de uso da galsulfase 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 VI. O PCDT foi publicado por meio da Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 20, de 05 de dezembro de 2019, e inclui diretrizes para o diagnóstico e tratamento dos pacientes, incluindo a recomendação da terapia de reposição enzimática com galsulfase. Em 22 de outubro de 2020 foi publicada a



RELATÓRIO DE
**MONITORAMENTO
DE TECNOLOGIAS**

Portaria SAES/MS nº 1.020, que incluiu o procedimento da galsulfase na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS, permitindo, enfim, sua dispensação para mucopolissacaridose tipo VI.

7. OBJETIVO

Este relatório tem como objetivo atualizar as evidências científicas de eficácia, efetividade e segurança da galsulfase para mucopolissacaridose tipo VI 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 galsulfase para o tratamento da MPS-VI. O Parecer Técnico Científico completo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Centro Cochrane do Brasil, 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 23 estudos, compreendendo duas revisões sistemáticas, três ensaios clínicos randomizados e 18 estudos observacionais, dos quais, cinco incluíram centros ou autores brasileiros. Os desfechos considerados mais importantes foram: mortalidade, teste de caminhada de 12 minutos, teste de caminhada de 6 minutos e teste de subida de escada de 3 minutos. Outros desfechos avaliados foram: função pulmonar e cardíaca, excreção urinária de glicosaminoglicanos e eventos adversos. O tempo de acompanhamento dos pacientes variou entre 24 semanas e 15 anos. A busca por evidências científicas não identificou a publicação de novos ensaios clínicos randomizados após a incorporação do medicamento. A maioria dos estudos encontrados apresentavam vieses metodológicos provenientes do próprio desenho de estudo, como os estudos observacionais retrospectivos e relatos de casos.

Para o desfecho de mortalidade, foram compiladas informações de sobrevida de 118 pacientes ao longo de 15 anos de acompanhamento, com e sem tratamento com galsulfase. No grupo que recebeu TRE, 25/104 (24%) pacientes vieram a óbito, versus 8/14 (57%) pacientes do grupo não tratado. Observou-se uma associação positiva entre o uso do medicamento e a taxa de sobrevida dos pacientes e uma separação significativa das curvas de Kaplan-Meier; com HR = 0,348; IC 95% 0,156 a 0,776 e log-rank P = 0,0050; Wilcoxon P= 0,0012.

Nos testes funcionais, os pacientes tratados com galsulfase durante 10 anos apresentaram melhora no teste de caminhada de 6 minutos, comparado ao baseline, com 65,7 metros a mais (diferença entre médias = 65,7; desvio padrão = 100,6; $p < 0,0001$; $n=47$). Em relação à função pulmonar, avaliada por meio da capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), observou-se estabilização do desempenho dos pacientes tratados por 10 anos, comparado ao baseline. Entre os pacientes não tratados, observou-se desempenho inferior ao baseline após o mesmo período. Os estudos incluídos não observaram alterações relevantes nos desfechos de função cardíaca. A diminuição da excreção urinária de GAG permaneceu estável por até 10 anos de acompanhamento. Os eventos adversos relatados nos estudos foram em sua maioria de grau leve e relacionados ao processo de infusão.

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

A seguir serão apresentados os principais resultados sobre a utilização da galsulfase 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, identificou-se que a primeira dispensação do medicamento ocorreu em janeiro 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 147 pacientes receberam o medicamento naquele mês. Entre janeiro e novembro de 2021, observou-se maior frequência de pacientes do sexo feminino (53%). A média de idade dos indivíduos foi 15,3 anos ($\pm 10,2$). A idade mínima registrada foi 0 anos e a máxima de 51 anos. Foram identificados registros de dispensação do medicamento em 20, dos 27 estados brasileiros, com predomínio de municípios com Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) médio e alto (ambos com registro de 47 municípios).

A aquisição do medicamento pelo Ministério da Saúde ocorreu com o preço unitário de R\$ 4.293,57. Considerando as informações obtidas, o impacto orçamentário observado da galsulfase para MPS-VI entre janeiro e novembro de 2021 foi de R\$ 96.867.232,77. 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

Galsulfase foi avaliada com recomendação positiva pela agência canadense de ATS (CADTH) (16) e é subsidiada pelo governo australiano por meio do programa *Life Saving Drugs* para pacientes com MPS-VI (17). Não foram identificadas avaliações das agências do Reino Unido (NICE) e Escócia (SMC).

No horizonte tecnológico, não foram identificadas tecnologias em fase de pesquisa clínica 3 ou 4 em andamento para o tratamento da MPS-VI. Há três tecnologias em fase 1 e 2 de pesquisa clínica: Odiparcil, de uso oral, em fase 2a; Lysosan™, de administração subcutânea, em fase 1/2; e AAV2/8.TBG.hARSB, administrado por via intravenosa, em fase 1/2. O estudo completo de monitoramento do horizonte tecnológico está disponível no Anexo 3.

Estudo de situação patentária identificou a patente PI0316039 associada ao medicamento, de titularidade da Biomarin, com vigência até 2023. O estudo completo de situação patentária o está disponível no Anexo 4.

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 galsulfase para MPS-VI no SUS, em 2018, e as informações obtidas nesta reavaliação, três anos após a portaria de incorporação, até 2021.

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

	Esperado na incorporação	Observado
<i>Benefícios clínicos</i>	Melhor desempenho em testes de resistência física (distância percorrida e subida de escadas) após 24 semanas de tratamento, comparado a placebo. Diminuição da excreção urinária de creatinina.	Melhora observada em mortalidade, resistência física (distância percorrida e subida de escadas), excreção urinária de glicosaminoglicanos, e boa tolerabilidade, após acompanhamento por até 15 anos, comparado ao início do tratamento ou controle histórico.
<i>Data da efetiva disponibilização da tecnologia no SUS</i>	Junho de 2019	Janeiro de 2021
<i>Preço de incorporação</i>	R\$ 3.986,60	R\$ 4.293,57
<i>Quantidade de pacientes atendidos no primeiro ano</i>	183	183, entre janeiro e novembro de 2021
<i>Impacto orçamentário incremental no primeiro ano</i>	R\$ 255.792.054	R\$ 96.867.232, entre janeiro 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 15 anos. Nesse período também foi observada maior sobrevida de pacientes que utilizaram galsulfase comparados a pacientes sem tratamento. 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, e 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. Os dados parciais, que correspondem ao período entre janeiro e novembro de 2021 apontam que a população atendida foi equivalente à quantidade prevista para o primeiro ano após a incorporação, com impacto orçamentário bastante inferior à estimativa inicial. Sugere-se que o menor impacto orçamentário observado tenha ocorrido devido ao acesso gradual dos pacientes ao medicamento ao longo do primeiro ano de incorporação.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a incorporação da galsulfase para MPS-VI 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 janeiro de 2021. O preço praticado na compra foi 7,7% superior ao preço proposto pela empresa para incorporação, o que corresponde ao reajuste estabelecido pela CMED entre 2018 e 2020.

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 longo prazo (até 15 anos). Nesse período foi possível observar ganhos adicionais, com menor risco de mortalidade nos pacientes tratados. Diante da recente implementação da tecnologia, não foi possível observar seu desempenho clínico no âmbito do SUS. Em termos de impacto orçamentário, observaram-se valores abaixo do previsto para o primeiro ano após a incorporação, ainda que tenha sido atendido o mesmo quantitativo de pacientes previsto para o período. Sugere-se que o menor impacto orçamentário observado tenha ocorrido devido ao acesso gradual dos pacientes ao medicamento ao longo do primeiro ano de incorporação.

Nesse relatório, as evidências científicas disponíveis, na maioria das vezes, são provenientes de estudos observacionais que apresentam importantes limitações metodológicas inerentes ao próprio desenho do estudo, como a falta de grupo controle, amostras pequenas, dentre outros. No entanto, todos os estudos disponíveis, desde estudos clínicos randomizados até o relato de casos, apontam para resultados semelhantes, em direção a melhora sintomática e, possivelmente, a prevenção ou atenuação de alguns sintomas e características fenotípicas da MPS VI após o uso da galsulfase.

Até o momento, a existência de Programas de Vigilância Clínica em MPS VI teve um papel importante no armazenamento de dados de pacientes voluntários submetidos a galsulfase e que estão localizados em diferentes partes do mundo. Diante da possibilidade de continuação do uso da Galsulfase em território brasileiro, recomenda-se seu monitoramento com registro de pacientes, com o intuito de identificarmos os efeitos da galsulfase na população brasileira, o qual poderia impactar a progressão natural da doença, bem como as características fenotípicas da doença no longo prazo. Desta forma, seria possível obter resultados dos efeitos diretos da galsulfase sobre a população brasileira, o que será muito importante para a obtenção de novos resultados, bem como a reavaliação de todos os casos envolvidos.

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 galsulfase para mucopolissacaridose tipo VI, 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. *Adv Ther.* 2018;35(11):1763–74.
2. Guerra-Júnior AA, Pires de Lemos LL, Godman B, Bennie M, Osorio-de-Castro CGS, Alvares J, et al. Health technology performance assessment: Real-world evidence for public healthcare sustainability. *Int J Technol Assess Health Care.* janeiro de 2017;33(2):279–87.
3. IQVIA INC, USA, Ballalai A. Dados de mundo real no processo de tomada de decisão: uma análise sob a perspectiva do sistema brasileiro de saúde suplementar. *JBES [Internet].* dezembro de 2019 [citado 25 de novembro de 2020];11(3):283–95. Disponível em: <http://www.jbes.com.br/images/v11n3/283.pdf>
4. Maloney MA, Schwartz L, O’Reilly D, Levine M. DRUG DISINVESTMENT FRAMEWORKS: COMPONENTS, CHALLENGES, AND SOLUTIONS. *Int J Technol Assess Health Care.* janeiro de 2017;33(2):261–9.
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
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. Pyeritz RE, Korf BR, Grody WW. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics and genomics: foundations. Academic Press; 2018.
9. Karageorgos L, Brooks DA, Pollard A, Melville EL, Hein LK, Clements PR, et al. Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients. Human mutation. 2007;28(9):897–903.
10. Maroteaux P, Leveque B, Marie J, Lamy M. A new dysostosis with urinary elimination of chondroitin sulfate B. La presse médicale. 1963;71:1849–1852.
11. Neufield EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. :3421–3452.
12. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis vi. Orphanet journal of rare diseases. 2010;5(1):1–20.
13. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics. 2007;120(2):405–418.
14. 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).
15. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da mucopolissacaridose tipo VI. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Publicacoes_MS/PCDT_Mucopolissacaridose_TipoVI_ISBN_17-08-2020.pdf. Acesso em: 30/03/2022.
16. Canada. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Galsulfase. 2016. Disponível em: https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0434_complete_Naglazyme-Feb-23_16_e.pdf. Acesso em: 30/03/2022.
17. Australia. Department of Health. Guidelines for the treatment of mucopolysaccharidosis type VI disease (MPS VI) through the Life Saving Drugs Program. Disponível em: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/11/life-saving-drugs-program-mucopolysaccharidosis-type-vi-mps-vi-guidelines.pdf>. Acesso em: 30/03/2022.

ANEXO 1 - Parecer Técnico Científico

1. OBJETIVO DO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

O objetivo desse PTC é avaliar se a galsulfase é efetiva e segura para o tratamento da MPS tipo VI.

2. MÉTODOS

2.1. Pergunta de pesquisa

Qual é a efetividade e segurança da Galsulfase no tratamento da Mucopolissacaridose tipo VI?

A pergunta clínica a ser respondida por este PTC pode ser estruturada no formato **PICO** (acrônimo para **P**opulação ou **P**roblema, **I**ntervenção, **C**ontrolado e **O**utcomes = desfechos) para que ela possa ser mais bem compreendida. É importante ressaltar que para esse PTC o grupo controle poderá ou não fazer parte dos estudos analisados (C*).

Desta forma temos:

P – Adultos e crianças com Mucopolissacaridose tipo VI?

I – Galsulfase

C* – Tratamento ou não tratamento ou placebo

O – Considerou-se múltiplos desfechos a fim de possibilitar a avaliação da tecnologia em seus mais diversos efeitos.

Os desfechos primários avaliados foram:

- 12 MWT= Teste de caminhada de 12 minutos
- 3 MSCT – Teste de Subida de escada de 3 minutos
- 6 MWT= Teste de caminhada de 6 minutos
- Mortalidade

Os desfechos secundários avaliados foram:

- Função Pulmonar
- Função Cardíaca

- Mudança nos níveis de uGAGs
- Crescimento – Z escore para altura e peso
- Volume de baço e fígado
- Visão
- Audição
- Eventos adversos

Selecionamos os seguintes tipos de estudos, com o maior nível de evidências sendo priorizados: revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR); revisões sistemáticas de estudos observacionais. Além desses estudos, foram selecionados os estudos observacionais controlados, não controlados, série de casos caso-controle e relato de caso. Na presença de várias revisões sistemática de intervenção, revisões sistemáticas de estudos observacionais, escolheremos a RS de intervenção e de estudos observacionais que forem mais recentes e apresentarem melhor metodologia a fim de diminuir o grau de incertezas.

2.2. Critérios de elegibilidade

2.2.1. Seleção dos estudos incluídos

A estratégia de busca identificou os artigos relevantes. Cada um dos artigos foi revisado por dois revisores em duplicata e de forma independente. Incluímos as revisões sistemáticas de intervenção e observacionais com a população e a intervenção de interesse. Além disso, incluímos os estudos observacionais com tamanho da amostra superior a 30. Todos os estudos que avaliaram o desfecho mortalidade ou que avaliaram quaisquer desfechos em pacientes que são irmãos também foram incluídos independente do tamanho da amostra.

2.2.2. Critérios de exclusão de estudos

Excluímos todos os estudos que não fazem parte dos critérios de inclusão e estudos com referências em duplicatas. Além disso, excluímos os estudos que apresentaram tamanho da amostra inferior a 30, com exceção de estudos que avaliam mortalidade ou desfechos entre irmãos.

Além disso, também foram excluídos os estudos que não apresentaram resultados específicos em relação à MPS VI, os que incluíram pacientes submetidos a transplante prévio de células-tronco hematopoiéticas e os que relataram qualquer desfecho sem apresentar dados sobre as características clínicas dos pacientes antes e depois administração de terapia. Da mesma forma, quando diferentes estudos pertenciam claramente ao mesmo ECR ou quando diferentes estudos avaliaram o mesmo paciente optamos por incluir apenas o estudo de maior nível de evidências. Não houve restrição por idioma e data de publicação.

2.3. Fontes de informações e estratégias de busca

A estratégia de busca eletrônica para identificação dos estudos foi desenvolvida para o MEDLINE via PubMed e adaptada para as outras bases de dados. Foi utilizado o vocabulário controlado oficial (MeSH, DeCS e Emtree), bem como os *free-text terms*. As bases de dados pesquisadas foram: Cochrane Library - CENTRAL, PubMed, Embase e LILACS. As estratégias foram rodadas em 11 de outubro de 2021 e estão descritas no ANEXO 1. Não houve restrições de idioma, local ou data de publicação. Além da busca nas bases de dados, foi realizado uma busca manual nas referências dos estudos incluídos, a fim de obter outros estudos que poderiam responder a pergunta.

2.4. Extração de dados

Os dados foram extraídos por dois revisores em duplicata e de forma independente.

2.5. Análise dos dados

Os dados foram apresentados a partir de uma análise descritiva dos resultados dos estudos incluídos (síntese narrativa).

2.6. Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação das evidências foi realizada para cada estudo utilizando os níveis de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine – OCEBM*. Este critério permite a comparação das evidências encontradas entre os resultados de um mesmo desfecho para diferentes tipos estudos incluídos [Howick et al., 2011].

3. RESULTADOS

3.1. Estudos Selecionados

A busca sistemática identificou 1.143 referências. Depois de eliminadas as duplicidades e as referências não relacionadas ao escopo dessa análise e que preenchiam os critérios de exclusão, 30 registros foram selecionados, lidos e analisados integralmente. Destes 23 estudos foram incluídos: 1 RS de intervenção; 1 ECR fase III; 1 ECR fase II, 1 ECR fase I/II; 1 RS de estudos observacionais; 7 estudos coortes; 1 transversal; 2 séries de casos; 1 relato de caso com desfecho morte; e por fim, 7 relatos de casos entre irmãos. O processo de seleção dos estudos encontra-se representado no fluxograma da Figura 1.

Dentre os 1.013 registros excluídos estão os estudos que apresentaram amostra inferior a 30 e os estudos excluídos na RS de Brunelli et al., 2021. Dos 30 registros restantes, 23 estudos, provenientes de 25 publicações, foram incluídos e 5 foram excluídos e justificados a seguir. O estudo de Bilginer et al., 2019 avaliaram 33 pacientes

MPS VI e apesar de ser um estudo de nosso interesse, os resultados foram apresentados juntamente com todos os outros tipos de MPS, o que impediu a coleta de dados parciais dos casos de MPS VI. O estudo de El Dib & Pastores 2009 foi excluído por encontramos uma revisão sistemática de intervenção mais recente e de melhor qualidade [Brunelli et al., 2021]. O estudo de Quartel et al., 2015 é um estudo que construiu curvas de crescimento de referência para pacientes MPS VI com doença de progressão lenta e rápida e que não realizou nenhum tratamento com ERT. O estudo Decker et al., 2010 é uma modelagem longitudinal de dados agrupados de ensaios clínicos e estudo transversal. O grupo de intervenção era composto com todos os pacientes dos estudos clínicos fase I/II, fase II e fase III. Justificamos excluí-lo pelo fato de incluirmos a revisão sistemática do ECR fase III e por apresentarmos os resultados individuais dos estudos clínicos fase I /II e fase II. O estudo Solanki et al., 2016 analisou a compressão da medula cervical na mucopolissacaridose VI de 237 pacientes inscritos no Programa de Vigilância Clínica MPS VI - PVC MPS VI. No entanto, esse estudo foi excluído de nossas análises devido ao número insuficiente de indivíduos com dados de ressonância magnética Pré e Pós-terapia de reposição enzimática que impediu determinar qualquer associação entre TRE e compressão da medula cervical.

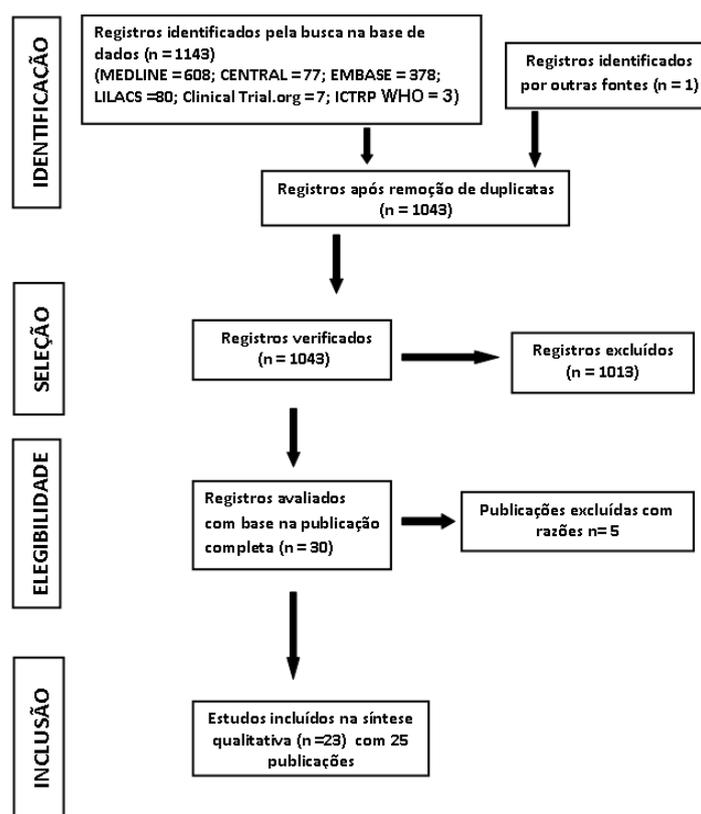


Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos

Caracterização dos estudos incluídos

Os pacientes que participaram dos estudos eram do sexo masculino e feminino, que foram diagnosticados com MPS VI entre 0 e 58 anos de idade e iniciaram a infusão entre 0 e 63 anos de idade. A maior amostra analisada entre os estudos foi do estudo de Quartel et al., 2018 com 1.193 pacientes com MPS VI avaliados para o desfecho

mortalidade. Este foi o único estudo que compilou dados por meio do monitoramento de farmacovigilância de galsulfase obtida comercialmente [Quartel et al., 2018]. Incluímos duas revisões sistemáticas em que uma delas avaliou estudos de intervenção [Brunelli et al., 2021] e a outra estudos observacionais [Gomes et al., 2019].

A maioria dos estudos eram multicêntricos e multinacionais [Gomes et al., Harmatz et al., 2019; Lampe et al., 2019; Quartel et al., 2018; Harmatz et al., 2017; Giugliani et al., 2014; Hendriksz et al., 2013]. Os estudos Horovitz et al., 2021; Brunelli et al., 2021; Gomes et al., 2019; Giugliani et al., 2014; Horovitz et al., 2013 foram realizados com a participação de centros e/ou autores brasileiros. Não sabemos ao certo, mas provavelmente existe a possibilidade de sobreposição da amostra em alguns estudos incluídos nesse PTC.

Todos os estudos avaliaram a intervenção galsulfase que foi administrada por infusão intravenosa 1,0mg/kg de rhASB semanalmente. Alguns pacientes incluídos nos estudos também utilizaram dosagens menores em algum momento do tratamento [Harmatz et al., 2017]. O período de acompanhamento dos pacientes nos estudos foi entre 24 semanas e 15 anos [Brunelli et al., 2021 e Quartel et al., 2018].

Quanto as comparações temos: um estudo comparou o uso da galsulfase versus placebo [Brunelli et al., 2021] e três estudos compararam pacientes que utilizaram a galsulfase versus pacientes que não utilizaram a galsulfase [Quartel et al., 2018; Giugliani et al., 2014 e Schumaker et al., 2008]. Outros estudos compararam os dados do mesmo paciente MPS VI no início do tratamento com a evolução desse paciente no final do acompanhamento [Horovitz et al., 2021; Gomes et al., 2019; Harmatz et al., 2019; Lampe et al., 2019; Harmatz et al., 2017; Kampmann et al., 2014; Hendriksz et al., 2013; Horovitz et al., 2013]. Os estudos que avaliaram o desfecho crescimento utilizaram como medida de avaliação padrões de referência de crescimento esperado na população de pacientes não tratados com MPS VI e de pacientes saudáveis [Horovitz et al., 2021; Harmatz et al., 2019; Harmatz et al., 2017; Giugliani et al., 2014].

A maioria dos estudos avaliaram o desfecho mortalidade, seguido das funções cardíacas, pulmonares, eventos adversos e níveis de excreção de GAGs [Horovitz et al., 2021; Brunelli et al., 2021; Gomes et al., 2019; Harmatz et al., 2019; Lampe et al., 2019; Harmatz et al., 2017].

A revisão sistemática de estudos observacionais realizada por Gomes et al., 2019 incluiu 18 estudos observacionais que foram classificados com qualidade de moderada a alta. As análises da revisão sistemática foram qualitativas devido a ausência de dados dos estudos incluídos o que impossibilitou a realização da metanálise. Os desfechos mais avaliados foram níveis de uGAGs, função pulmonar e função cardíaca [Gomes et al., 2019]. A revisão sistemática de intervenção [Brunelli et al., 2021] incluiu 1 ECR [Harmatz 2006] e apresentou resultados com baixo e muito baixo grau de qualidade da evidência (GRADE).

A caracterização dos estudos incluídos encontra-se detalhada no Apêndice 2.

A caracterização dos relatos de casos entre irmãos, série de casos com pequeno tamanho de amostra e estudos clínicos Fase I e Fase I/II encontra-se descrita na seção de seus resultados específicas para esses estudos. Os relatos de casos entre irmãos estão agrupados no Apêndice 3.

3.1.1. “Programa de Vigilância Clínica” em MP VI – PVC MPS VI:

Os estudos Harmatz et al., 2019; Lampe et al., 2019; Hendriksz et al., 2013 utilizaram dados coletados por meio do “Programa de Vigilância Clínica”. Desde setembro de 2005, o Laboratório BioMarin estabeleceu o Programa de Vigilância Clínica de MPS VI – PVC MPS VI para atender um compromisso pós-marketing de 15 anos atribuído pelo FDA e pela EMA. A necessidade de compromisso foi advinda da heterogeneidade da população da MPS tipo VI associada a ausência de conhecimento dos efeitos da droga a longo prazo. Esse Programa de Vigilância Clínica da MPS VI constitui um registro multinacional e multicêntrico que acompanha os resultados clínicos e laboratoriais de longo prazo de pacientes com MPS VI. O objetivo do Programa é otimizar o atendimento dos pacientes, obter dados da progressão natural da doença e avaliar os efeitos em longo prazo da galsulfase [Hendriksz et al., 2013]. A coleta de dados depende da submissão voluntária de dados demográficos e clínicos pelos médicos participantes que inserem os dados eletronicamente na plataforma do Programa de Vigilância Clínica da MPS VI. O estudo observacional Hendriksz et al., 2013 faz parte do Programa. O primeiro paciente desse Programa foi inscrito em setembro de 2005 e os dados foram coletados em março de 2010, com um total de 132 pacientes inscritos. Esse estudo [Hendriksz et al., 2013] constitui o 1º Relatório do PVC MPS VI; com o registro de dados do período Pré-tratamento, (baseline) e o período Pós-tratamento (após 5 anos de acompanhamento). Ao todo foram 132 pacientes com idade mediana de 13 anos (1 a 59 anos). O estudo Lampe et al., 2019 também registrou dados provenientes do PVC MPS VI no baseline e após o acompanhamento de no mínimo 6 meses de TRE em pacientes adultos. Todos os pacientes desse estudo tinham no mínimo 16 anos de idade e iniciaram o TRE entre 16 e 63 anos. Da mesma forma, o estudo Harmatz et al., 2019 também registrou dados provenientes do PVC MPS VI no baseline, que estavam recebendo TRE no mínimo 6 meses e apresentaram níveis basais de uGAGs baixos e altos; ou seja, níveis de ambas as extremidades do espectro da doença.

3.1.2. “ASB-00-02” – “ASB-00-03”

O estudo observacional de Gigliani et al., 2014 (“Resurvey Study” - ASB-00-03) caracteriza-se por ser uma reavaliação após 10 anos de seguimento do estudo transversal Swiedler et al., 2005 (“Survey Study” - ASB-00-02). Esse estudo, Swiedler et al., 2005; utilizou as avaliações aplicadas do estudo Fase I/II de Harmatz et al., 2004. Para o desfecho sobrevida, o estudo de Giugliani et al., 2014, analisou dados de 117 pacientes; no entanto, para os demais desfechos apenas 59 pacientes apresentaram dados completos do baseline para as análises [Swiedler et al., 2005].

Inicialmente o estudo transversal “Survey Study” - ASB-00-02 avaliou 121 pessoas com MPS VI para estabelecer dados demográficos, níveis de GAGs urinários e progressão clínica da doença [Swiedler et al., 2005]. Esses pacientes, avaliados no estudo Swiedler et al., 2005, participaram da pesquisa entre 2001 e 2002. Em 2013, foi realizado o novo estudo para obter dados transversais repetidos de 10 anos e 12 anos para o desfecho

sobrevida. Dos 59 participantes, 55 indivíduos receberam galsulfase durante uma média de 6,8 anos e desvio padrão de 2,2 anos entre o baseline e o fim do acompanhamento após 10 anos [Giugliani et al., 2014]. Quartel et al., 2018 avaliaram o desfecho sobrevida após 15 anos de pacientes provenientes da coorte do estudo Giugliani et al., 2014 que avaliou o mesmo desfecho após 12 anos em pacientes tratados e não tratados com galsulfase.

3.2. Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

Todos os resultados dos estudos incluídos nessa revisão foram analisados e encontram-se descritos em diferentes sessões da seguinte forma: resultados dos estudos observacionais, resultados dos estudos de intervenção, resultados de série de casos entre irmãos e resultados de estudos com amostragem pequena e que relatam o desfecho mortalidade. Os resultados dos desfechos avaliados dos estudos observacionais e da revisão sistemática de intervenção estão descritos detalhadamente nos ANEXOS 3 e 5. A seguir iremos descrever os principais resultados dos desfechos avaliados dos estudos observacionais.

3.3. Resultados dos estudos observacionais

Incluímos 12 estudos observacionais que estão descritos por desfechos [Horovitz et al., 2021; Gomes et al., 2019; Harmatz et al., 2019; Lampe et al., 2019; Quartel et al., 2018; Harmatz et al., 2017; Giugliani et al., 2014; Kampmann et al., 2014; Hendriksz et al., 2013; Horovitz et al., 2013; Schumacker et al., 2008]. Os estudos relatos de casos estão descritos por autores dos estudos na próxima sessão. Todos os detalhes dos resultados dos estudos observacionais descritos a seguir estão no ANEXO 3.

3.3.1. Desfechos primários

3.3.1.1. Testes funcionais:

No Giugliani et al., 2014 os pacientes que realizaram o teste de caminhada 6 minutos - 6MWT no baseline e no acompanhamento após o uso da galsulfase apresentaram uma melhora significativa de 65,7 minutos [DM=65,7; SD=100,6 P<0,0001; N=47].

Lampe et al., 2019 observou diminuição do 6MWT após 6,6 anos (mediana) com DM=-17m; SD=107 metros. Por outro lado, houve um aumento do 3MSCT percentual médio por paciente de 57%; SD=± 86% em 2,8 anos (mediana). De modo geral a resistência permaneceu estável.

O estudo de Harmatz et al., 2019 realizou uma subanálise de diferentes níveis de uGAGs em pacientes que apresentavam no início do estudo a dosagem <100µg mg de creatinina comparados aos pacientes com dosagem ≥200µg mg de creatinina. A distância percorrida no 6MWT nos grupos com baixa e alta dosagem de uGAGs aumentou em média M=49; SD=±151metros em 5,5 anos de acompanhamento e M=42; SD=±165metros em 7,7 anos de acompanhamento respectivamente. Da mesma forma, para o teste 3MSCT os pacientes com baixa dosagem de uGAGs aumentaram em média M=18; SD=±33 degraus em 2,8 anos de acompanhamento e pacientes com alta dosagem de uGAGs aumentaram em média M=30; SD=±45 degraus em 3,5 anos de acompanhamento.

O estudo de Hendriksz et al., 2013 não encontrou diferenças significativas, mas sugere uma melhora da resistência física.

3.3.1.2. Mortalidade

O estudo de Quartel et al., 2018 avaliaram a sobrevida dos pacientes tratados e não tratados com TRE ao longo do período de 15 anos. Dos 121 pacientes incluídos no início da coorte, dez pacientes se perderam e 111 estavam com todos os dados disponíveis para análises. No grupo TRE morreram 25/104 (24%) pacientes versus no grupo não tratado com 8/14 (57%) pacientes, de um total de 118 pacientes que contribuíram com dados de sobrevivência. Houve uma associação positiva entre o uso do TRE e a taxa de sobrevida dos pacientes e uma separação significativa das curvas de Kaplan-Meier; com HR = 0,348; 95%IC [0,156 a 0,776] e log-rank P = 0,0050; Wilcoxon P= 0,0012.

Este estudo também coletou dados no banco de dados de farmacovigilância sobre o uso comercial de galsulfase. Esses dados são provenientes de uma coorte que representa a maioria da população estimada de MPS VI em todo o mundo [Swiedler et al., 2005]. Durante 5 anos 149 mortes foram registradas correspondendo 12,5% de um total de 1.193 pacientes com MPS VI que receberam galsulfase durante 5 anos em média. Os dados demográficos e características clínicas dessa população monitorada por farmacovigilância não foram compilados. Por esses motivos associados a ausência de dados de pacientes que não utilizaram o TRE não é possível identificar o que pode estar influenciando essa taxa de mortalidade. Como causa da morte a maioria relaciona-se a alterações cardiorrespiratórias e infecções respiratórias.

Outros estudos também avaliaram esse desfecho. Giugliani et al., 2014, apresentaram desfecho morte em 17/103 (16,5%) pacientes do grupo com TRE versus 7/14 (50%) pacientes do grupo sem TRE. As taxas de mortalidade apresentaram uma relação positiva entre o uso do TRE a longo prazo e a taxa de sobrevida dos pacientes com HR não ajustada= 0,24; 95%IC [0,10 a 0,59]. Hendriksz et al., 2013 analisaram a ocorrência de 4 mortes em um total de 123 pacientes. Essas mortes foram descritas como não relacionadas a galsulfase, mas sim a dificuldade respiratória e doença cardíaca. Da mesma forma, no estudo Lampe et al., 2019 também ocorreram 6 mortes, não relacionadas a galsulfase. Horovitz et al., 2013 também relatou a ocorrência de 1 morte não relacionada ao tratamento.

3.3.2. Desfechos secundários:

3.3.2.1. Função pulmonar

Giugliani et al., 2014 descreve que houve melhora significativa na função pulmonar (capacidade vital forçada – FVC e volume expiratório forçado no primeiro segundo - VEF1) e resistência após o tratamento com galsulfase a longo prazo (10 anos). O FVC dos pacientes no baseline e no acompanhamento após o uso da galsulfase apresentaram melhora significativa com DM=0,37; 95%IC [-0,32 a 2,29]; P<0,0001; N=48. No entanto,

os pacientes que não utilizaram a galsulfase não apresentaram melhora significativa com DM=- 0,70; 95%IC [-0,90 a -0,30]; N=3. Da mesma forma, houve diferença clinicamente significativa para o VEF1 no acompanhamento com DM=0,21; 95%IC [-0,36 a 1,81]; P<0,001; N=47. No entanto, após 10 anos a melhora significativa não foi encontrada nos pacientes que não utilizaram a galsulfase com DM=-0,60; 95%IC [-0,78 a -0,43]; N=3.

No geral, a função pulmonar permaneceu estável entre os grupos com baixa e alta dosagem de uGAGs [Harmatz et al., 2019; Lampe et al., 2019]. O estudo de Hendriksz et al., 2013 sugere melhora na função pulmonar.

3.3.2.2. Função cardíaca

O estudo Kampmann et al., 2014 avaliou o uso da galsulfase em 25 pacientes por meio de coleta retrospectiva em banco de dados. Os pacientes foram avaliados antes e depois do uso da galsulfase por um período médio de 5,6 anos. Após o uso da TRE houve redução significativa de 13% na espessura relativa da parede com P <0,001; na espessura da parede ventricular DM=-6% e P=0,03; no gradiente de pico de pressão através da válvula pulmonar com P=0,02; na fração de ejeção com MD=-6%; P = 0,01 e aumento significativo no gradiente de pico de pressão através da válvula aórtica com P=0,05.

Por outro lado, Horovitz et al., 2021 perceberam piora dos parâmetros cardiológicos em 20/34 pacientes avaliados após o período de acompanhamento de 10 anos. Os dois pacientes que não apresentaram alterações cardiológicas haviam recebido a galsulfase ao nascer e após 46 meses de nascimento.

Harmatz et al., 2019 encontraram um pequeno aumento na fração de ejeção em 14 pacientes com uGAGs<100 µg/mg de creatinina após 5 anos de acompanhamento nos pacientes [DM=3% e baseline 69,6%].

Vários outros estudos analisaram esse desfecho, no entanto na maioria deles não foi observado alterações significativas na função cardíaca após o uso da galsulfase [Giugliani et al., 2014; Hendriksz et al., 2013; Horovitz et al., 2013].

3.3.2.3. Mudança nos níveis de excreção da GAGs na urina

O estudo de Lampe et al., 2019 observou diminuição do nível de uGAGs após 7,2 anos (mediana) de acompanhamento da galsulfase. O estudo de Hendriksz et al., 2013 também encontrou uma diminuição nos níveis de uGAGs

Harmatz et al., 2019 também verificou uma redução dos níveis de uGAGs após o uso de galsulfase em pacientes em ambos os grupos de pacientes com níveis baixos e alto de uGAGs no início do tratamento. O período de acompanhamento entre os grupos foi de 6 e 8 anos (mediana) respectivamente.

Horovitz et al., 2013 encontraram uma correlação negativa significativa entre os níveis de uGAGs e a idade dos pacientes no início do estudo. O estudo coorte de Horovitz et al., 2021 avaliaram 23 pacientes e encontraram uma redução média de 74%; SD=± 23% após 10 anos de acompanhamento.

3.3.2.4. Crescimento, altura e peso:

Harmatz et al., 2017 avaliou o efeito da galsulfase no crescimento em 141 pacientes comparado a gráficos de referências de crescimento esperado para população de MPS VI não tratada [Quartel 2015]. Esse estudo incluiu dados da altura dos pacientes provenientes dos ensaios clínicos NCT00299000, NCT00048620, NCT00048711, NCT00067470, NCT00104234, além de dados do estudo transversais Swiedler et al., 2005; longitudinal de 10 anos NCT01387854 – Giugliani et al., 2014 e do Programa de Vigilância Clínica MPS VI – NCT00214773. Houve aumento significativo de crescimento em todas as faixas etárias de início do tratamento em pacientes com níveis de GAG>200µg mg de creatinina. Não houve aumento significativo no Z score em pacientes que iniciaram o tratamento entre 15 e 18 anos; mesmo tendo níveis de uGAGs >200µg mg de creatinina. Não houve aumento significativo em pacientes com níveis basais baixos uGAG, independente do início do tratamento. As análises de Harmatz et al., 2017 observaram que o efeito do TRE no crescimento é dependente dos níveis basais de uGAGs e a magnitude do efeito dependente da idade no início do tratamento. Houve uma correlação moderada negativa [r= -0,41] entre os maiores valores de Z score e a idade do início do tratamento.

A altura também foi avaliada por outros estudos. O estudo de Giugliani et al., 2014 também observou maior benefício do TRE em indivíduos mais novos com maior aumento da altura com idades iniciais de 4-7 anos e de 8-12 anos. No entanto, o crescimento foi observado em todos os grupos que utilizaram o TRE.

No estudo do Giugliani et al., 2014 o grupo mais beneficiado, em relação a altura, foi o grupo com idade inicial de 4-7 anos (n = 19) em que altura média dos pacientes aumentou em 20,4 ± 12,4 cm e nos pacientes de idade inicial de 8-12 anos (n = 13) com aumento em 16,8 ± 6,3 cm. Com exceção dos pacientes de idade inicial de 4-7 anos, todos os outros pacientes apresentaram Z score de linha de base abaixo de -2 DP em comparação ao determinado pelas medições da curva de crescimento do CDC de indivíduos saudáveis [Grummer-Strawn et al., 2010; Kuczmarski et al., 2002]. Esse estudo usou os gráficos de crescimento de população saudável, pois na época em que foi realizado não havia outro instrumento de comparação, como o utilizado no estudo Harmatz 2017 [Quartel 2015].

O estudo de Hendriksz et al., 2013 também encontrou uma diminuição nos níveis de uGAGs; e aumentos na altura e peso em pacientes <16 anos. Por outro lado, Harmatz et al., 2019 não observaram nenhuma diferença significativa para o desfecho crescimento entre MPS VI de progressão lenta e rápida que utilizaram a galsulfase.

3.3.2.5. Visão

O estudo Schumacker et al., 2008 avaliaram os tipos de MPS I, II e VI com e sem ERT. Dos 35 MPS VI, 14 utilizaram o TRE por um período de 3,5 anos em média até a coleta do dado. O SCR (complexo retina trato uveal) foi mensurado em milímetros. Não houve diferenças entre os grupos que utilizaram TRE e não utilizaram. Outros estudos também analisaram desfechos oftalmológicos, mas sem diferenças significativas [Lampe et al., 2019; Hendriksz et al., 2013; Horovitz et al., 2013].

3.3.2.6. Eventos adversos

Os efeitos adversos foram avaliados na maioria dos estudos. Horovitz et al., 2021 verificaram que 30% dos pacientes apresentaram pneumonia e 24% apresentaram urticária como complicação da infusão. Gomes et al., relataram que a maioria dos efeitos adversos eram leves, relacionados a infusão podendo ser prevenidos e controlados.

Muitos estudos concordam que em poucas situações o tratamento foi interrompido, mas que em nenhuma delas o tratamento foi interrompido definitivamente [Horovitz et al., 2021; Lampe et al., 2019]. Em torno de 10% ocorreram eventos adversos graves, muito provavelmente, relacionados ao tratamento: como infecção de cateter central, leucemia, urticária, prurido, tosse, sensação de pressão no peito, desconforto no peito, dor no peito, rosto pálido, calor, irritabilidade, doença de pele e tecido cutâneo e síndrome nefrítica e nefrótica [Harmatz et al., 2019; Hendriksz et al., 2013]. Em 34 pacientes ocorreu um total de 3.325 infusões de galsulfase com 21 efeitos adversos leves relatados [Horovitz et al., 2013]. Pirexia com cianose ocorreu em 1 paciente recém-nascido [Horovitz et al., 2013].

3.3.2.7. Baço e fígado

A revisão sistemática de Gomes et al., 2019 encontrou 6 estudos para esse desfecho em que os resultados foram inconclusivos quanto o aumento ou redução do fígado e baço. Poucos foram os estudos que avaliaram o tamanho do fígado e baço. Lampe et al., 2019 relatam que o tamanho do fígado e baço se manteve estável durante todo o uso da galsulfase. O estudo de Hendriksz et al., 2013 sugere que o uso do TRE reduz o tamanho do fígado e baço.

3.3.2.8. Audição

A revisão sistemática de Gomes et al., 2019 encontrou 5 estudos para esse desfecho em que os resultados foram inconclusivos. Os estudos de Horovitz et al., 2013; Hendriksz et al., 2013 não verificaram nenhuma alteração após o uso da TRE.

3.4. Resultados dos relatos de casos entre irmãos

Incluimos 7 relatos de casos entre irmãos [McGill et al., 2010; Ribeiro et al., 2010; Inwood et al., 2011; Leal et al., 2014; Franco et al., 2016; Pineda et al., 2016; Furujo et al., 2017]; sendo que em um dos estudos os irmãos eram gêmeos [Pineda et al., 2016]. A tabela de características encontradas entre os irmãos está detalhada no ANEXO 4. A seguir a descrição de cada estudo:

3.4.1. Estudo de McGill et al., 2010

O estudo de McGill et al., 2010 analisaram os desfechos entre 2 irmãos por meio de duas comparações diferentes. A primeira comparação foi realizada entre o irmão 1 aos 3,6 anos de idade sem nunca ter realizado o tratamento com TRE e o irmão 2 submetido a galsulfase por 182 semanas (1 mg/kg por semana). As principais diferenças entre os irmãos foram que o irmão 2 apresentava aparência facial e válvulas cardíacas normais; comprometimento articular mínimo e não tinha escoliose (figura 2, 3 e 4).



Figura 2: Escoliose no irmão 1 (Sib1) e ausência de escoliose no irmão 2 (Sib2) aos 3,6 anos de idade.

Fonte: McGill et al., 2010.



Figura 3: Irmão 1 apresenta garras marcadas da mão no início do estudo (A) e após 96 semanas de uso da galsulfase – anteriormente a cirurgia do túnel do carpo – (B). Irmão 2 apresenta mãos normais aos 3,6 anos de idade (C).

Fonte: McGill et al., 2010.



Figura 4: Alterações faciais pouco marcadas no irmão 2 (B) comparada ao irmão 1 aos 3,6 anos de idade.

Fonte: McGill et al., 2010.

A segunda comparação foi realizada apenas para o irmão 1 entre o Prétratamento aos 3,6 anos versus o Pós-tratamento ao final da 182ª semana. Após o uso da galsulfase o irmão 1 apresentou melhora acentuada na mobilidade articular, e estabilização/diminuição da escoliose e das alterações na válvula cardíaca. Esse estudo corrobora com os achados de outros estudos de que o início precoce do tratamento pode adiar ou prevenir o desenvolvimento de alterações patológicas significativas da MPS VI [Inwood et al., 2011; Furujo et al., 2017].

4.5.2 Estudo de Ribeiro et al., 2010

Ribeiro et al., 2010 relataram o prognóstico de tratamento entre 3 irmãos após 18 meses de uso da galsulfase. Os irmãos iniciaram a TRE em momentos diferentes. O irmão 1 iniciou a terapia aos 6 anos de idade, o irmão 2 com 2 anos e 5 meses de idade e o irmão 3 aos 5 dias de vida. Após 18 meses de uso da galsulfase, os irmãos 1 e 2 apresentam melhora articular, regressão da visceromegalia e diminuição do número de infecções das vias aéreas superiores. No entanto, o irmão 3 que iniciou TRE aos 5 dias de vida foi o irmão que apresentou os melhores desfechos com aparência facial, crescimento e desenvolvimento normais; sem turvação da córnea ou visceromegalia, porém apresentou anormalidades vertebrais e hérnia. Esse estudo reforça os prováveis benefícios de quando a galsulfase é iniciada o mais precocemente possível.

4.5.3 Estudo de Inwood et al., 2011

Inwood et al., 2011 relataram o prognóstico de tratamento entre 2 irmãos após 7 anos de uso da galsulfase. Os irmãos iniciaram a TRE em momentos diferentes. O irmão mais velho iniciou a terapia aos 3,5 anos de idade e apresentou a suavização das características faciais, melhora acentuada tanto da mobilidade articular quanto da escoliose, bem como a estabilização das alterações da válvula cardíaca e opacificação da córnea. No entanto, o irmão mais novo que iniciou a TRE na 8ª semana de vida manteve o movimento articular, as válvulas cardíacas, o tamanho do fígado e do baço, a altura (percentil 10) e a morfologia facial preservados. Esse estudo apoia os demais estudos de que o início precoce da TRE pode retardar ou impedir a progressão da doença [McGill et al., 2010; Inwood et al., 2011; Furujo et al., 2017].

4.5.4 Estudo de Leal et al., 2014

Leal et al., 2014 relataram o acompanhamento ecocardiográfico de 2 irmãos que iniciaram o tratamento com galsulfase em idades diferentes: o irmão mais velho aos 9 anos e o irmão mais novo com 1 ano e 7 meses de idade. O irmão mais velho aos 2 anos de idade apresentou alterações das válvulas mitral e aórtica e aos 8 anos foi submetido a cirurgia cardíaca e faz uso de β -bloqueadores e diuréticos. Por outro lado, o irmão mais novo que iniciou a terapia precocemente desenvolveu lesões mitrais e aórticas leves ao longo de um período de acompanhamento de 3 anos. Esse irmão nunca fez uso de cardiovascular. Assim, os autores concluem que o início precoce da terapia pode retardar a progressão da doença e prevenir o estabelecimento de lesões cardíacas graves.

4.5.5 Estudo de Franco et al., 2016 [Franco et al., 2013]

Franco et al. 2016 relataram o prognóstico de tratamento entre 2 irmãos. O irmão mais velho iniciou o tratamento aos 9 anos de idade e a irmã mais nova com 1 ano e 5 meses de idade. Após 85 meses de TER, a irmã mais nova apresentou aumento do crescimento, melhora no teste de caminhada de 6 minutos, face menos áspera, progressão mais lenta da doença valvar cardíaca e ausência de mielopatia compressiva em comparação com a irmã mais velha.

4.5.6 Estudo de Pineda et al., 2016

O estudo de Pineda et al., 2016 relataram o prognóstico de tratamento entre 2 gêmeos diamnióticos monocoriônicos após 18 meses de uso da galsulfase. Os gêmeos iniciaram a TRE em momentos diferentes: o gêmeo 1 aos 4 anos de idade e o gêmeo 2 aos 9 meses de idade. Ambos foram diagnosticados com a doença aos 18 meses de vida. No início do estudo, ambos os gêmeos apresentaram os sinais e sintomas típicos de MPS VI que incluiu baixa estatura, características faciais dismórficas progressivas e disostose múltipla. O gêmeo 2 apresentou

maior comprometimento multissistêmico, com marcados componentes musculoesqueléticos, neurológicos e odontológicos. Ele também desenvolveu lesão isquêmica da medula espinhal após a cirurgia, sendo o primeiro caso descrito na literatura da síndrome de Maroteaux-Lamy. Após 9 anos de TER constatou-se que embora o gêmeo 2 apresentasse mais sintomas clínicos da doença, a extensão da doença estava igualmente estabilizada em ambos em relação às funções cardíacas e respiratórias e a altura.

4.5.7 Estudo de Furujo et al., 2017 [Furujo et al., 2013]

Furujo et al., 2017 relataram o prognóstico de tratamento entre 2 irmãos com infusões semanais de galsulfase de 1 mg/kg por 10 anos. Os irmãos iniciaram a TRE em momentos diferentes: o irmão mais velho iniciou com 5,6 anos de vida e a irmã mais nova com 6 semanas de vida. Aos 3 anos de idade, antes do início do tratamento, o irmão mais velho já apresentou todas as características fenotípicas típicas da MPS VI. No entanto, a irmã mais nova, que iniciou o tratamento antes de completar o segundo mês de vida, não apresentou os sintomas típicos da doença que incluía baixa estatura, características faciais dismórficas progressivas, hepatoesplenomegalia, otite média, dificuldade de audição, opacificação da córnea e contratura articular.

No acompanhamento de 10 anos, o irmão mais velho continuava com as características fenotípicas da doença, todavia os sintomas regrediram com o uso da galsulfase. Houve aumento significativo na amplitude do movimento de ombro, preservação da audição e função cardíaca; contudo, a baixa estatura não melhorou e a deformidade esquelética permaneceu inalterada. Em relação a irmã mais nova, após os 10 anos de uso da galsulfase, os benefícios foram ainda maiores. Houve a preservação da mobilidade articular, apesar da presença da deformidade esquelética, incluindo mão em garra; e com a ausência das características faciais dismórficas progressivas, hepatoesplenomegalia e deficiência auditiva. A opacificação progressiva da córnea foi o sintoma observado entre os irmãos após o uso da galsulfase em 10 anos.

A partir da observação desses dois prognósticos da doença entre os irmãos que iniciaram o tratamento da galsulfase em diferentes idades pode-se sugerir que TRE precoce iniciada em recém-nascidos pode ser bem tolerada e eficaz na prevenção ou desaceleração da progressão da MPS VI, mas é limitada em termos de seus efeitos sobre os sintomas ósseos.

4.6 Resultados de relato de caso e série de casos – Desfecho Mortalidade

Analisamos todos os estudos que apresentaram o desfecho morte independente do tamanho da amostra. Os estudos observacionais com tamanho de amostra igual ou maior que 30 foram descritos anteriormente. A seguir, segue a descrição de 2 estudos (relato de caso e série de casos) que apresentaram em seus resultados algum caso de morte.

O primeiro estudo de Jurecka et al., 2012 apresentou 1 caso em que a paciente, mulher caucasiana, foi diagnosticada tardiamente aos 37 anos com uma doença cardíaca silenciosa. Por esse motivo, ela realizou

ecocardiograma que associado às características radiológicas de disostose múltipla suspeitou-se de MPS VI. A paciente foi diagnosticada com a forma atenuada de MPS VI. Após o tratamento hospitalar da condição cardíaca, proveniente de doença valvar, o quadro clínico manteve-se estável (classe NYHA III). Com a estabilidade do caso, iniciou-se aos 38 anos de idade a TRE. No entanto, após a primeira hospitalização cardíaca, a paciente retornou ao hospital mais três vezes devido a insuficiência cardíaca descompensada. Onze meses depois da 1ª hospitalização a paciente morreu. Ao todo a paciente recebeu 4 infusões de Naglazyme na dosagem de 1 mg/kg por semana durante esse período. A causa da morte foi dada pela falência de múltiplos órgãos devido a insuficiência cardíaca descompensada crônica. Os autores concluem que não houve benefícios da introdução da galsulfase em uma fase avançada de doença valvar e que a morte foi, principalmente, consequência da inadequação da hemodinâmica devido à insuficiência cardíaca.

O segundo estudo de Franco et al., 2017 em sua série de casos de 27 pacientes com MPS I, MPS II e MPS VI, apresentou 1 morte em 6 casos de MPS VI. O paciente foi diagnosticado aos 3 anos e 8 meses, iniciou a TRE aos 6 anos e 7 meses, após um período de 317 semanas de uso da galsulfase o paciente morreu decorrente de hipertensão pulmonar. O estudo de Franco et al., 2017 conclui que as taxas de mortalidade são semelhantes entre os diferentes tipos MPS (I, II ou VI) independente da TRE usada.

4.7 Resultados dos estudos experimentais

Revisão sistemática de intervenção [Brunelli et al., 2021] incluiu 1 ECR [Harmatz 2006] que está descrito a seguir. Os resultados estão descritos em detalhes no ANEXO 5.

4.7.1 Desfechos primários

4.7.1.1 Testes funcionais:

O único ECR incluído na RS avaliou 19 pacientes por grupo e comparou o uso da galsulfase versus placebo. Houve melhora significativa funcional para os testes 12MWT e 6MWT quando usada a galsulfase com $P=0,03$ e $P=0,005$; no entanto a qualidade da evidência foi graduada como muito baixa. Para o desfecho 3MSCT houve uma melhora a favor da galsulfase, com o ganho, em média, de quase 6 graus a mais que foram alcançados por 1 minuto, mas essa diferença não foi significativa em termos estatísticos com $P=0,062$.

4.7.2 Desfechos secundários:

Os desfechos secundários avaliados, apenas a mudança nos níveis de excreção da GAGs na urina apresentou diferenças significativas a favor da galsulfase com baixa qualidade da evidência.

Não houve nenhum parâmetro significativo para a função pulmonar e eventos adversos com qualidade da evidência muito baixa. A função cardíaca não foi relatada e não ocorreu nenhuma morte durante o estudo e os outros desfechos não foram relatados.

Os ensaios clínicos fase I e II são anteriores ao ensaio clínico fase III analisado na RS de Brunelli et al., 2021 e por esse motivo decidimos também descrevê-los.

4.7.3 Estudo de fase I / II: [Harmatz et al., 2004 e Harmatz et al., 2005a]

Estudo de Harmatz et al., 2004: randomizado, duplo-cego, N=7 pacientes MPS VI –progressão de moderada a grave – (4 homens e 3 mulheres), entre 7 e 16 anos de idade. Os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com a dosagem da intervenção: 1,0 mg/kg de rhASB versus 0,2 de rhASB/ kg. A galsulfase foi administrada por 4 horas/semanalmente durante 24 semanas. Após 24 semanas o Grupo 1mg/kg aumentou na média 65m (aumento de 83%) versus 23m (aumento de 10%) no Grupo 0,2mg/kg [Harmatz 2004]. O Grupo 1mg/kg teve redução média (diferença do Pré e Pós) de 100 µg mg de creatinina (70%) versus redução média de 144 µg mg de creatinina (55%) no Grupo 0,2mg/kg após 24ª semana. Todos os pacientes em ambos os grupos melhoraram na flexão e extensão nos ombros após 24 semanas. Dois pacientes (um em cada grupo) apresentaram redução do tamanho do fígado. No entanto, nenhuma alteração clinicamente significativa foi encontrada para crescimento, funções respiratórias e cardíacas.

4.7.4 Estudo de fase II: [Harmatz et al., 2005b]

Estudo de Harmatz et al., 2005b: aberto, duplo-cego, N=10 pacientes MPS VI (7 homens e 3 mulheres), entre 6 e 22 anos de idade. A galsulfase na dosagem 1,0 mg/kg de rhASB foi administrada por 4 horas/semanalmente durante 48 semanas. Após 24 semanas, os 10 pacientes melhoraram em relação aos valores médios da linha de base em média 155 m (98%) na caminhada de 12 minutos; 64m (62%) em 6 minutos da caminhada de 12 minutos e um ganho de 48 degraus (110%) na subida de escada de 3 minutos. A partir da 48ª semana, houve diferença significativa em todos os testes de resistência física. Verificou um aumento médio de DM= 211,2m (SD= ±151,5m) com P=0,002 para o 12 MWT. Para o 6 MWT, o aumento médio foi de DM= 91,20m (SD= ±64,19m); P=0,002 e para o 3 MSCT o aumento médio foi de DM= 60,8 degraus (SD= ±51,4degraus); P=0,005. Houve redução da dor e rigidez nas articulações em pelo menos 50% na 24ª semana das quais foram mantidas até a 48ª semana. No entanto, a melhora da amplitude de movimento ativa do ombro foi <10°. Além disso, ocorreu redução média de 72% na excreção de GAGs na urina e melhora da função pulmonar.

A função cardíaca foi avaliada pelos autores Braunlin et al., 2013 que agruparam os dados dos estudos de fase I, fase I / II e fase III no período baseline, 48 e 96 semanas de tratamento com galsulfase em longo prazo. Nesses períodos não houve alteração da estenose e hipertrofia da válvula cardíaca nos pacientes doentes

4.8 Avaliação da qualidade da evidência

As recomendações desse PTC são advindas de níveis de evidências 2, 3 e 4. Os estudos observacionais incluídos apresentam limitações metodológicas importantes, que na maioria das vezes são inerentes ao próprio desenho do estudo. Por esse motivo, decidimos fazer uma avaliação que gradua os diferentes tipos de estudos em diferentes níveis de evidências baseada no *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. Essa avaliação permite que os resultados de um mesmo desfecho sejam comparados em diferentes tipos de estudos.

De acordo com *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* [Howick et al., 2011] o maior nível de evidências encontrado nesse PTC foi o nível 2, obtido a partir da RS Brunelli et al., 20121 que incluiu o ECR de Harmatz et al., 2006. No entanto, apesar de quase a totalidade dos estudos analisados pertencerem ao nível 3 e outros até mesmo nível 4, como os relatos de casos entre irmãos, foi possível identificar a concordância de alguns resultados encontrados entre os níveis 2, 3 e 4 observados nesse PTC. O que demonstra que mesmo que os estudos observacionais apresentem menores níveis de evidências, ainda assim, esses estudos constataram alguns resultados semelhantes quando comparados ao estudo com maior nível de evidências obtidos aqui.

Os desfechos que apresentaram diferenças significativas na RS de intervenção também concordaram com diferenças significativas nos estudos observacionais. O ECR Harmatz et al., 2006 incluído na revisão sistemática de Brunelli et al., 2021 apresentou dados significativos para resistência física nos testes de caminhada de 6 e 12 minutos. Da mesma forma, resultados semelhantes foram encontrados nos estudos observacionais com uma melhora da distância percorrida em metros após o uso da galsulfase. Os níveis de uGAGs também apresentaram resultados semelhantes para os diferentes tipos de estudos, com a diminuição significativa dos níveis de uGAGs após o uso da galsulfase. E por fim, não houve diferenças significativas para o desfecho efeitos adversos entre os pacientes que usaram ou não a galsulfase, ou que usaram o placebo como controle nos diferentes tipos de estudos.

Os estudos analisados nesse PTC utilizaram dados provenientes de banco de dados. No entanto, é importante conhecermos as limitações inerentes da utilização de banco de dados para avaliar os efeitos do tratamento.

Uma das limitações mais importantes é a falta de um grupo controle que não recebeu o tratamento. Comparar o curso natural da doença com os efeitos da droga para o tratamento dessa doença, permite-nos saber se as variações dos desfechos são decorrentes de um possível efeito do medicamento ou não. A dificuldade de estabelecermos um grupo controle a longo prazo para comparação do curso natural da doença é atrelada a existência da TRE por aproximadamente 15 anos. Apesar da existência de banco de dados como PVC MPS VI, poucos são os pacientes adultos que nunca realizam o tratamento com a galsulfase.

Além da ausência do grupo de comparação, outro aspecto preocupante é a coleta em banco de dados. A coleta de dados retrospectiva, está atrelada ao conteúdo existente disponível a ser coletado. Falhas de

preenchimento, dados ausentes ou incompletos, entradas incorretas de dados; diferentes exames, variabilidade nos métodos e coleta de dados entre os sites participantes, bem como diferentes avaliações dos médicos participantes são aspectos a serem considerados e que podem alterar os resultados dos estudos. Por esses motivos, em muitos estudos, o cálculo da frequência (número total de pacientes) varia de acordo com os dados disponíveis para cada desfecho. Sabe-se que os pacientes com MPS VI passam por cirurgias frequentes; as informações sobre o número e tipo de cirurgias submetidas pelos pacientes participantes dos estudos são limitadas. A presença de cirurgias frequentes poderia alterar a capacidade de caminhar e subir escadas, o que explicaria uma menor resistência em determinados grupos. Além disso, a falta de dados para os testes físicos, pode ser atrelada a incapacidade de executar as avaliações. Os sujeitos incluídos poderiam ter sido aqueles com melhores habilidades, os quais seriam analisados.

5. DISCUSSÃO

O objetivo desse PTC é analisar os efeitos da galsulfase nos pacientes com MPS VI. Em nossas avaliações incluímos vários tipos de estudos, desde relato de um caso até revisões sistemáticas do tipo observacional, com a inclusão de 18 estudos, e de intervenção com a inclusão de 1 ECR.

Notamos que alguns estudos tiveram sua amostra composta de um mesmo banco de dados, isto nos leva a crer que existe a possibilidade de um mesmo paciente ter sido avaliado duas vezes. Por esse motivo, tomamos o cuidado de avaliar quais eram esses estudos, e quando possível os excluímos de nossas análises. Identificamos alguns outros estudos que eram subanálises. Decidimos incluir esses, pois as premissas de como os dados coletados foram agrupados eram diferentes e por isso, esses estudos foram analisados individualmente nesse PTC. Os estudos Hendriksz et al., 2013; Lampe et al., 2019 e Harmatz et al., 2019, que registraram dados provenientes do banco de dados do PVC MPS VI, se constituíam em diferentes análises: o estudo de Hendriksz et al., 2013 apresentou algumas subanálises com foco em crianças e adolescentes abaixo de 15 anos; já o estudo Lampe et al., 2019 apresentou dados de pacientes acima de 16 anos com o enfoque do início do TRE na fase adulta e, por fim, o estudo de Harmatz et al., 2019 apresentou os dados na perspectiva de diferentes níveis de uGAG, ou seja $<100\mu\text{g mg}$ de creatinina e $\geq 200\mu\text{g mg}$ de creatinina.

Os achados de Hendriksz et al., 2013 e Lampe et al., 2019, com dados provenientes do PVC MPS VI, sugerem que a galsulfase, em longo prazo pode estabilizar importantes manifestações da doença tanto em indivíduos que iniciam o tratamento na infância quanto na fase adulta. No entanto, Hendriksz et al., 2013 sugere que quanto mais tarde a criança iniciar a TRE, menores serão os benefícios da galsulfase em relação ao crescimento.

Da mesma forma, o estudo de Harmatz et al., 2017 avaliou o efeito da galsulfase no crescimento em 141 pacientes comparados a gráficos de referências de crescimento esperado para população de MPS VI não tratada

[Quartel 2015]. O maior desvio positivo do padrão de referência não tratado foi do grupo com altos níveis de uGAGs e que iniciaram o tratamento aos 6 anos de idade. Os autores também concordam que isso pode sugerir um impacto dependente da idade e da gravidade da doença. O impacto, provavelmente, pode ter um efeito maior dependendo da idade com que é iniciado o tratamento. Estudos com irmãos, que iniciaram o tratamento em diferentes idades, apresentam benefícios adicionais para o irmão que iniciou o tratamento precocemente. Nesses estudos discute-se uma maior tolerabilidade da droga e maior eficácia na prevenção ou desaceleração da progressão da MPS VI. No entanto, em termos ósseos, os efeitos sobre os sintomas são limitados [McGill et al., 2010; Furujo et al., 2017].

Ainda em relação ao crescimento, para o grupo que apresentou baixos níveis de uGAG, não foi observado nenhum efeito positivo no ganho de altura. Em pacientes com baixos níveis de uGAGs e que iniciaram o tratamento entre >3-6 anos de idade observou-se uma diminuição significativa no Z score. Os autores não sabem ao certo o que provocou isso; provavelmente isso indique que os benefícios da galsulfase na altura dos pacientes pode ser dependente do nível de uGAGs no Pré-tratamento, em indivíduos que progridem mais rapidamente e que terão melhores resultados. Harmatz et al., 2017 discutem que a galsulfase previne o acúmulo de GAGs nas placas de crescimento e nas articulações e que prevenir esse acúmulo pode ser um mecanismo potencial para melhorar o crescimento em pacientes que progridem rapidamente. O retardo de crescimento em pacientes MPS VI de progressão rápida se dá em torno de 2 a 3 anos de idade [Valayannopoulos et al., 2010] e a diferença de altura entre os de progressão rápida e lenta aumenta depois dos 4 a 5 anos de idade, o que justificaria os resultados obtidos nesse estudo de que os pacientes de progressão rápida e com início do tratamento aos 6 anos de idade apresentaram maior ganho substancial na altura.

O estudo de Giugliani et al., 2014 encontrou aumento significativo de crescimento ($P>0,05$) nas idades de início de tratamento até 15 anos com níveis de uGAGs elevados. No entanto, esse estudo apresenta várias limitações, pois além dos dados de referências comparados serem de uma população saudável, foram utilizados diferentes métodos para mensurar no nível de uGAGs o que limitou a comparação direta entre os grupos.

O estudo Kampmann et al., 2014 é um dos poucos estudos que avaliaram a função cardíaca com uma população de 25 pacientes a longo prazo. Esse estudo com coleta retrospectiva do Pré e Pós-tratamento em um mesmo momento, apresentou diferenças significativas importantes para algumas funções cardíacas e discute que os efeitos favoráveis podem ter sido limitados pela idade avançada dos pacientes no início do estudo (M=14,6 anos) e/ou vascularização insuficiente das válvulas cardíacas. A partir desses dados o estudo conclui que o início precoce do tratamento na infância pode ser favorável para a melhora das condições cardíacas, pois o TRE provavelmente pode melhorar ou interromper a progressão da remodelação e hipertrofia do VE, bem como interromper a progressão da valvopatia cardíaca.

O estudo observacional Giugliani et al. 2014 (“Resurvey Study” - ASB-00-03) a longo prazo apresenta dados significativos para o teste de caminhada 6 minutos- 6MWT e função pulmonar dos pacientes que utilizaram

a galsulfase em média 6,8 anos (SD=2,2 anos) e taxa de sobrevida ao longo de 12 anos. A função pulmonar teve uma diferença clinicamente significativa após 10 anos de uso da galsulfase. A análise de sobrevida Kaplan-Meier de idade e subgrupos uGAGs em pacientes tratados com TRE sugere que pacientes com baixos níveis de uGAGs $\leq 200 \mu\text{g mg}$ de creatinina no baseline, têm maior probabilidade de sobrevida comparada àqueles com níveis uGAGs basais elevados. Pacientes < 13 anos de idade e níveis basais de uGAGs $\leq 200 \mu\text{g mg}$ de creatinina teve maior probabilidade de sobrevida comparada àqueles com valores basais elevados de GAG. Para os pacientes com ≥ 13 anos de idade com altos níveis basais de uGAGs a probabilidade de sobrevida foi menor em comparação com todos os outros subgrupos de TRE. Na maioria dos desfechos, o grupo que não utilizou TRE era composto de apenas 3 pacientes de diferentes faixas etárias comparada ao grupo que utilizou o TRE. No entanto, os dados significativos foram obtidos por meio das análises cada grupo indistintamente. De maneira geral, os achados desse estudo estão em conformidade com os achados do ECR de Harmatz et al 2006 analisados na RS de Brunelli et al., 2021.

Quartel et al., 2018 verificaram que houve uma melhora na sobrevida nos pacientes que utilizaram a galsulfase comparado aos que não utilizaram. A idade média um pouco mais velha na morte, com TRE de 23,1 anos versus 21,0 anos sem TRE, e o maior tempo de sobrevida desde o início do estudo com TRE de 8,9 anos versus 5,8 anos sem TRE, indicam a melhora da sobrevida com o uso da galsulfase [Quartel 2018].

Os estudos de Giugliani et al., 2014 e de Quartel et al., 2018 apresentaram resultados semelhantes no grupo de galsulfase com mortalidade de 16,5% e 24% em 12 e 15 anos respectivamente; e no grupo não tratado aos 12 anos com 50% e 15 anos com 57%. Os dados do monitoramento da farmacovigilância da galsulfase estão de acordo com os dados de 10 a 15 anos de acompanhamento dessa coorte com a mortalidade de 12,5% em 5 anos. Esses estudos verificaram uma associação positiva entre a o uso do galsulfase e a taxa de sobrevida dos pacientes.

A melhora no crescimento dos pacientes pode ter influenciado a melhora da mortalidade [Quartel 2018]. Entre as causas de morte mais comuns, nos pacientes com MPS VI, estão as alterações pulmonares que devido a melhora no crescimento pode ter também resultado no aumento dos volumes pulmonares. Harmatz et al., 2017 identificaram um significativo aumento de crescimento entre pacientes que receberam TRE entre a idade do nascimento e 15 anos de idade com altos níveis de uGAGs (acima de $200 \mu\text{g/mg}$ de creatinina). A maioria dos pacientes neste estudo receberam a galsulfase a partir da adolescência. Talvez o início precoce da terapia possa melhorar ainda mais a sobrevida dos pacientes.

O estudo Schumacker et al., 2008 avaliou todos os tipos de MPS com e sem TRE, bem como pacientes voluntários. Os autores discutem que o uso da TRE após 3,5 anos em média, não alterou as características do globo ou do nervo óptico. Mais estudos são importantes para confirmar esses dados.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As Agências Governamentais *European Medicines Agency – EMA, Australian Government Department of Health; The CADTH Canadian Drug Expert Committee –*

CDEC; New Zealand's Pharmaceutical Management Agency – PHARMAC recomendam o uso da galsulfase para o tratamento da população de pacientes com MPS VI. Essas Agências, assim como esse PTC, concordam que mesmo diante das limitações das evidências científicas atuais, inerentes da própria natureza rara da doença; os estudos disponíveis até o momento apontam em direção à melhora sintomática e, possivelmente, à prevenção e/ou atenuação de alguns sintomas e características fenotípicas da MPS VI após o uso da galsulfase.

Um aspecto muito importante a ser considerado é a revisão periódica desses consensos a fim de incorporar novas evidências científicas as quais poderão reforçar ou modificar o curso do uso desse medicamento para a população doente.

7. RECOMENDAÇÃO

Esse PTC recomenda o uso da galsulfase. O tratamento com TRE para MPS VI pode acarretar mais benefícios do que prejuízos ao paciente.

8. CONCLUSÕES

8.1 Implicação dos resultados para a prática clínica

Há uma melhora da resistência física dos pacientes que utilizam a galsulfase a longo prazo; devido ao aumento significativo da distância percorrida durante a caminhada de 6 e 12 minutos; com base nas evidências científicas disponíveis de nível 2, 3 e 4.

A principal causa de morte de pacientes MPS tipo VI relaciona-se às complicações cardiovasculares e respiratórias. Há uma associação positiva entre o uso da TRE e a taxa de sobrevivência dos pacientes com uma separação significativa das curvas de Kaplan-Meier. Log-rank $P = 0,0050$; Wilcoxon $P = 0,0012$. A taxa de mortalidade HR não ajustada = 0,348; 95%IC [0,156 a 0,776] reduz em 65% as chances de morte. Essas conclusões são com base em estudos de nível 3.

As funções pulmonares e cardíacas, visão, audição, tamanho de fígado e baço permaneceram estáveis após o uso da galsulfase; com base nas evidências de nível 3. No entanto, por existirem dúvidas em relação a esses desfechos, recomenda-se que pacientes adultos com MPS VI e que fazem uso da galsulfase tenham pelo menos uma avaliação clínica anual para o monitoramento das funções cardíacas e pulmonares.

O crescimento de pacientes com a doença MPS VI e que usa a galsulfase é incerto. Pode ser que exista um maior benefício para os pacientes com altas dosagens de GAG no início do tratamento ($\geq 200\mu\text{g mg}$ de creatinina) a relada ao início an e do 1 anos de idade. Verificou-se maior benefício em pacientes que iniciaram a TRE quando recém-nascidos comparados a aqueles pacientes que iniciaram a TRE mais velhos; com base nas evidências de nível 3 e 4. Entendemos ser recomendável uma campanha de âmbito nacional para o diagnóstico e tratamento precoce da MPS VI.

De acordo com as os estudos de relato de casos entre irmãos, observa-se que o irmão que iniciou o tratamento mais precocemente comparado ao outro irmão, apresenta características fenotípicas reduzidas, melhor mobilidade articular, estabilização/diminuição da escoliose e válvulas cardíacas normais. Baseado nesses achados, sugere-se que o uso da TRE em recém-nascidos pode ser bem tolerado e eficaz na prevenção ou desaceleração da progressão da MPS VI. Achados com base nas evidências disponíveis de nível 4.

A maioria dos efeitos adversos são inerentes a própria doença. No entanto os efeitos adversos mais frequentes relacionados a galsulfase foram dispneia e dor abdominal. A maior parte das vezes, os eventos adversos que estão relacionados a galsulfase ocorreram durante a infusão, como urticária, alterações na pele, febre e calafrios. Esses sintomas podem ser controlados pela diminuição da infusão e prevenidos com anti-histamínicos no período Pré-infusão; com base nas evidências disponíveis de nível 2 e 3.

8.2 Implicação dos resultados para a pesquisa

As melhores evidências científicas disponíveis são provenientes de estudos experimentais, que apresentam o grupo controle e que podem randomizar o paciente ao tratamento a que ele será submetido.

No entanto, em doenças raras como a MPS VI, a execução de um ECR torna-se um desafio. A existência de Programas de Vigilância Clínica em MPS VI – PVC MPS VI – tem um papel importante no armazenamento de dados de pacientes voluntários submetidos a galsulfase e que estão localizados em diferentes partes do mundo. Recomenda-se o recrutamento e o monitoramento contínuo desses pacientes no PVC MPS VI. M i o a í e j a e m ar e do “Programa de Vigilância Clínica do MPS VI”. Esse Programa possui vários registros no *clinical.trial.gov*, sendo que o mais recente que encontramos é o NCT00214773.

A conscientização de médicos brasileiros da importância de participarem de programas como esse, bem como a correta e completa inserção de dados por pacientes e por especialistas em banco de dados, permitirá que seja realizada uma avaliação padronizada em âmbito nacional de todos os casos que se encontram em território brasileiro. O intuito de uma análise nacional é para determinarmos os efeitos da galsulfase na população brasileira, o qual poderia impactar a progressão natural da doença, bem como as características fenotípicas da doença a longo prazo no Brasil.

O Programa Australiano, de âmbito nacional, *The Life Saving Drugs Program* é um programa do *Australian Government Department of Health* a ser considerado pelo Ministério da Saúde do Brasil. Nesse programa, todos

os pacientes que usam a galsulfase subsidiada pelo Governo Australiano são inscritos para participarem de avaliações de eficácia do medicamento por meio de exames periódicos orientados pelas próprias diretrizes de governo; caso os pacientes não queiram participar dessas avaliações uma justificativa aceitável se faz necessária. Desta forma, o próprio governo tem em mãos, de forma direta e sem intermediários, os resultados dos efeitos da galsulfase sobre a população doente de seu próprio país.

São necessários esforços contínuos e engajamento de todos a fim de obtermos dados suficientes provenientes de um maior número possível de pacientes dessa doença ultra-rara chamada Mucopolissacaridose do tipo VI. Sabemos que as melhores evidências são produzidas a partir de uma maior representatividade dessa população que poderá ser inserida em programas de monitoramento a longo prazo para análises posteriores. Essas ações poderão ainda mais aumentar o grau de confiabilidade nos resultados obtidos. A inclusão de dados de pacientes MPS VI no Brasil, e em todo mundo poderá nos trazer respostas muito mais confiáveis a perguntas ainda não respondidas.

Entendemos ser recomendável uma análise econômica de custo-efetividade e impacto orçamentário do teste diagnóstico para MPS VI na população brasileira recém-nascida.

REFERÊNCIAS

Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JJ, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 May 29;14(1):118. doi: 10.1186/s13023-019-1080-y.

Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP, Leistner S, Giugliani C, Rosa M, Barrios P, Marinho D, Esteves P, Valadares E, Boy R, Horovitz D, Mabe P, da Silva LC, de Souza IC, Ribeiro M, Martins AM, Palhares D, Kim CA, Giugliani R. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet.* 2004 Sep;66(3):208-13. doi: 10.1111/j.1399-0004.2004.00277.x.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 4a.; 2021. [Acesso em 02 de outubro de 2021]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde Portaria Conjunta nº 20. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Mucopolissacaridose Tipo VI. 05 de Dezembro de 2019. Disponível em http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html

Braunlin E, Rosenfeld H, Kampmann C, Johnson J, Beck M, Giugliani R, Guffon N, Ketteridge D, Sá Miranda CM, Scarpa M, Schwartz IV, Leão Teles E, Wraith JE, Barrios P, Dias da Silva E, Kurio G, Richardson M, Gildengorin G, Hopwood JJ, Imperiale M, Schatz A, Decker C, Harmatz P; MPS VI Study Group. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme®) therapy. *J Inher Metab Dis.* 2013 Mar;36(2):385-94. doi: 10.1007/s10545-012-9481-2.

Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschütter A, Kampmann C, Beck M. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(6):1011-7. doi:10.1007/s10545-005-0112-z.

Bilginer Gurbuz B, Aypar E, Coskun T, Alehan D, Dursun A, Tokatli A, Sivri HS. The effectiveness of enzyme replacement therapy on cardiac findings in patients with mucopolysaccharidosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 Oct 25;32(10):1049-1053. doi: 10.1515/jpem-2019-0293.

Brands MM, Oussoren E, Ruijter GJ, et al. Up to five years experience with 11 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Mol Genet Metab*. 2013;109(1):70-76. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.02.013>.

Brunelli MJ, Atallah ÁN, da Silva EM. Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis type VI. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Sep 17;9(9):CD009806. doi: 10.1002/14651858.CD009806.

Brunelli MJ. Reposição enzimática com galsulfase no tratamento da Mucopolissacaridose Tipo VI – Revisão Sistemática e Análise Econômica. 2017 – Tese Doutorado – Curso de Medicina. Universidade Federal de São Paulo.

But WM, Wong MY, Chow JC, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): experience in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2011;17(4):317-324.

CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista oficial de preços de medicamentos. 2010. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/cmed>

DATASUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popuf.def> [acessado em: 21/03/2010].

Decker C, Yu ZF, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Growth and pubertal development in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine* 2010;3(2):89–100.

Cardoso-Santos A, Azevedo AC, Fagondes S, Burin MG, Giugliani R, Schwartz IV. Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength. *Journal of Pediatrics* 2008;84(2):130–5.

El Dib RP, Pastores GM. A systematic review of new advances in the management of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): focus on galsulfase. *Biologics*. 2009;3:459-68. doi: 10.2147/btt.2009.3580. Epub 2009 Oct 12. PMID: 19851471; PMCID: PMC2763316.

Ebbink BJ, Brands MM, van den Hout JM, et al. Longterm cognitive follow-up in children treated for Maroteaux-Lamy syndrome. *J Inher Metab Dis*. 2016;39(2):285-292. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9895-8>.

Franco, JFS; Bertola, DR; Crdc Q; Borlot F; Honjo R; Pesquero JB; Kim CA. Outcome in 2 females siblings with MPS VI after 269 weeks of ERT. *J. Inher. Metab. Dis*. 2013 Jan 01;36(2):S286 Franco JF, Soares DC, Torres LC, Leal GN, Cunha MT, Honjo RS, Bertola DR, Kim CA. Short Communication Impact of early enzyme-replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: results of a long-term follow-up of Brazilian siblings. *Genet Mol Res*. 2016 Feb 22;15(1).

Franco JFDS, El Dib R, Agarwal A, Soares D, Milhan NVM, Albano LMJ, Kim CA. Mucopolysaccharidosis type I, II and VI and response to enzyme replacement therapy: Results from a single-center case series study. *Intractable Rare Dis Res*. 2017 Aug;6(3):183-190. doi: 10.5582/irdr.2017.01036.

Furujo M, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI: 10-Year follow up. *Mol Genet Metab Rep.* 2017 Sep 14;13:69-75. doi:10.1016/j.ymgmr.2017.08.007.

Furujo, M.; Kosuga, M.; Okuyama, T. Sibling study of enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type VI. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013 Jan 01;36(2):S299

Guarany NR, Schwartz IV, Guarany FC, Giugliani R. Functional capacity evaluation of patients with mucopolysaccharidosis. *J Pediatr Rehabil Med.* 2012;5(1):37-46.

Giugliani R, Herber S, Lapagesse L, de Pinto C, Baldo G. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014 Sep;12 Suppl 1:152-8.

Giugliani R, Carvalho CG, Herber S, de Camargo Pinto LL. Recent advances in treatment approaches of mucopolysaccharidosis VI. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011; 12: 956- 962.

Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007;120(2):2006–184.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations *BMJ* 2008; 336 :924.

Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF; Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0-59 months in the United States. *MMWR Recomm Rep.* 2010 Sep 10;59(RR-9):1-15. Erratum in: *MMWR Recomm Rep.* 2010 Sep 17;59(36):1184.

Harmatz P, Giugliani R, Schwartz, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *Journal of Pediatrics* 2006;148(4):533-9.

Harmatz P, Giugliani R, Ida IV, Guffon N, Teles EL, Miranda MCS, et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4- sulfatase. *Mol Genet Metab.* 2008;94(4):469–75.

Harmatz PR, Garcia P, Guffon N, Randolph LM, Shediak R, Braunlin E, Lachman RS, Decker C. Galsulfase (Naglazyme®) therapy in infants with mucopolysaccharidosis VI. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Mar;37(2):277-87. doi: 10.1007/s10545-013-9654-7.

Harmatz P, Hendriksz CJ, Lampe C, McGill JJ, Parini R, Leão-Teles E, Valayannopoulos V, Cole TJ, Matousek R, Graham S, Guffon N, Quartel A; MPS VI Study Group. The effect of galsulfase enzyme replacement therapy on the growth of patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Mol Genet Metab.* 2017 Sep;122(1-2):107-112. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.03.008

Harmatz P, Whitley CB, Waber L, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr* 2004;144:574-80

Harmatz et al., 2005a: Harmatz P, Kramer WG, Hopwood JJ, et al. Pharmacokinetic profile of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulphatase enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): a phase I/II study. *Acta Paediatr Suppl* 2005;94(447):61-8

Harmatz et al., 2005b: Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, 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 openlabel clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics* 2005;115(6):e681-9

Harmatz PR, Lampe C, Parini R, Sharma R, Teles EL, Johnson J, Sivam D, Sisc Z. Enzyme replacement therapy outcomes across the disease spectrum: Findings from the mucopolysaccharidosis VI Clinical Surveillance Program. *J Inherit Metab Dis.* 2019 May;42(3):519526. doi: 10.1002/jimd.12079.

Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, et al. Design, baseline characteristics, and early findings of the MPS VI (mucopolysaccharidosis VI) Clinical Surveillance Program (CSP). *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):373-384. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9410-9>.

Horovitz DDG, Leão EKEA, Ribeiro EM, Martins AM, Barth AL, Neri JICF, Kerstenetzky M, Siqueira ACM, Ribeiro BFR, Kim CA, Santos FC, Franco JFS, Lichtvan LCL, Giuliani LR, Rodrigues MDCS, Bonatti RCF, Teixeira TB, Gonçalves A, Lourenço CM, Pereira ASS, Acosta AX. Long-term impact of early initiation of enzyme replacement therapy in 34 MPS VI patients: A resurvey study. *Mol Genet Metab.* 2021 May;133(1):94-99. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.02.006.

Horovitz DD, Magalhães TS, Acosta A, Ribeiro EM, Giuliani LR, Palhares DB Kim CA, de Paula AC, Kerstenestzy M, Pianovski MA, Costa MI, Santos FC, Martins AM, Aranda CS, Correa Neto J, Holanda GB, Cardoso L Jr, da Silva CA, Bonatti RC, Ribeiro BF, Rodrigues Mdo C, Llerena JC Jr. Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI. *Mol Genet Metab.* 2013 May;109(1):62-9. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.02.014.

Jeremy Howick, Iain Chalmers, Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ian Moore, Bobo Pili and Ha el Torn on. "E lana ion o e 2011 ord Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Le el o E idence (Bac gro nd Doc men)". ord Centre for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-ofevidence/explanation-of-the-2011-ocbml-levels-of-evidence>

Inwood AC; Coman DC; Cramb J; McGill JJ. Sibling comparison study of 7 years of enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type VI starting at 8 weeks and 3.5 years of age. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011 Jan 01;34(0);S214

Josahkian JA, Trapp FB, Burin MG, Michelin-Tirelli K, Magalhães APPS, Sebastião FM, Bender F, Mari JF, Brusius-Facchin AC, Leistner-Segal S, Málaga DR, Giugliani R. Prevalência de nascimento atualizada e frequência relativa de mucopolissacaridoses nas regiões brasileiras. *Genet Mol Biol.* 27 de janeiro de 2021; 44 (1): e20200138. doi: 10.1590 / 1678-4685-GMB-20200138. PMID: 33503199; PMCID: PMC7839630.

Jurecka A; GoldaA; Opoka-WiniarskaV; Piotrowska E; Tylki-Szymaska A. *Mol. Genet. Metab.* - Volume 105, Issue 2, pp. S39 - published 2012-01-01

Karageorgos L, Brooks DA, Pollard A, Melville EL, Hein LK, Clements PR, Ketteridge D, Swiedler SJ, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE, Guffon N, Leão Teles E, Sá Miranda MC, Hopwood JJ. Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Hum Mutat.* 2007 Sep;28(9):897-903. doi:10.1002/humu.20534.

Kampmann C, Lampe C, Whybra-Trümppler C, Wiethoff CM, Mengel E, Arash L, Beck M, Miebach E. Mucopolysaccharidosis VI: cardiac involvement and the impact of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Mar;37(2):269-76. doi: 10.1007/s10545-013-9649-4.

İli M Dr nA Coş nT ToalıA Ögöl R Yücel-Yılma D araca M Doğr D Ale an D ada ı ı lar S Gen A Tran-Di dar H Gönüldaş B Sa cı S Sağlam M A o C Ar lan U Si ri HS. Genotypic-phenotypic features and enzyme replacement therapy outcome in patients with mucopolysaccharidosis VI from Turkey. *Am J Med Genet A*. 2017 Nov;173(11):2954-2967. doi: 10.1002/ajmg.a.38459.

Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, Wei R, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat 11*. 2002 May;(246):1-190.

Lampe C, Harmatz PR, Parini R, Sharma R, Teles EL, Johnson J, Sivam D, Sisic Z. Enzyme replacement therapy initiated in adulthood: Findings from the mucopolysaccharidosis VI Clinical Surveillance Program. *Mol Genet Metab*. 2019 Aug;127(4):355-360. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.06.008.

Leal GN, de Paula AC, Morhy SS, Andrade JL, Kim CA. Advantages of early replacement therapy for mucopolysaccharidosis type VI: echocardiographic follow-up of siblings. *Cardiol Young*. 2014 Apr;24(2):229-35. doi: 10.1017/S1047951113000152. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23458163.

Lin SP, Shih SC, Chuang CK, et al. Characterization of pulmonary function impairments in patients with mucopolysaccharidoses-- changes with age and treatment. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(3): 277-284. <https://doi.org/10.1002/ppul.22774>.

Lin HY, Chuang CK, Wang CH, et al. Long-term galsulfase enzyme replacement therapy in Taiwanese mucopolysaccharidosis VI patients: a case series. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;7:63-69. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.04.0034834679>.

Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, MacDonald E, Thunem NY. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Human Genetics* 1990;85(3):389-90.

Malatack JJ, Consolini DM, Bayever E. The status of hematopoietic stem cell transplantation in lysosomal storage disease. *Pediatr Neurol*. 2003 Nov;29(5):391-403. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2003.09.003

Malm G, Lund AM, Månsson JE, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. *Acta Paediatr*. 2008 Nov;97(11):1577-81. doi: 10.1111/j.16512227.2008.00965.x. Epub 2008 Aug 4. Erratum in: *Acta Paediatr*. 2008 Dec;97(12):1773.

Martins AM, Micheletti C, Kerstenetzky M, et AL. Mortality rate of patients with MPS VI during the period of 16 months tracked by Patients Associations in Brazil. 2008/09/02. Lisboa, Portugal. SSIEM- Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism.

Maroteaux P, Leveque B, Marie J, Lamy M. A new dysostosis with urinary elimination of chondroitin sulfate B. *Presse Medicale* 1963;71:1849-52.

Matos MA, Barreto R, Acosta AX. Evaluation of motor response in mucopolysaccharidosis patients treated with enzyme replacement therapy. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2013;15(5):389-393. <https://doi.org/10.5604/15093492.1084240>.

McGill JJ; Inwood AC; Coman DJ; Lipke ML; de Lore D; Swiedler SJ; Hopwood JJ. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age--a sibling control study. *Clinical genetics*. 2010 May 01;77(5):492-8

Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281(3):249–54.

Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D editor(s). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th Edition. Vol. 3, New York: McGraw-Hill, 2001:3421–52.

Pineda M; O'Callaghan M; Fernandez Lopez A; Coll MJ; Ullot R; Garcia-Fructuoso G. Clinical Evolution After Enzyme Replacement Therapy in Twins with the Severe Form of Maroteaux-Lamy Syndrome. *JIMD reports*. 2016 Jan 01;30:7-14.

Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *European Journal of Human Genetics* 2004;12(2):87–92.

Quartel A, Hendriksz CJ, Parini R, Graham S, Lin P, Harmatz P. Growth Chart for Individuals with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome). *JIMD Rep*. 2015;18:1-11. doi: 10.1007/8904_2014_333.

Qar el Adrian e al. “Long-Term Galsulfase Treatment Associated With Improved Survival of Patients With Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome): 15-Year Follow-Up From e S r e S d .” *Journal of Inborn Error of Metabolism and Screening*, Jan. 2018; 6. doi:10.1177/2326409818755800.

Ribeiro, E.M.; Ribeiro, E.M.; Bezerra, K.R.F.; Albuquerque, S.M.P.; Bruno, C.A. Enzyme replacement therapy in MPS VI: Early treatment with galsulfase in three siblings. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010 Jan 01;33(0):S155

Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct;62(10):1013-20. doi: 10.1016/j.jclinepi.2008.10.009.

Schumacher RG, Brzezinska R, Schulze-Frenking G, Pitz S. Sono- graphic ocular findings in patients with mucopolysaccharidoses I, II and VI. *Pediatr Radiol*. 2008;38(5):543-550. <https://doi.org/10.1007/s00247-008-0788-y>.

Solanki GA, Sun PP, Martin KW, Hendriksz CJ, Lampe C, Guffon N, Hung A, Sisic Z, Shediak R, Harmatz PR; CSP Study Group. Cervical cord compression in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI): Findings from the MPS VI Clinical Surveillance Program (CSP). *Mol Genet Metab*. 2016 Aug;118(4):310-8. doi:10.1016/j.ymgme.2016.06.001.

Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC Sa o íc J Ber man D Vi wana an M Henr D Al man DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in nonrandomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.

Serne JAC Sa o íc J Page MJ Eler RG Blencowe S Bo ron I Ca e CJ C eng HY Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898. PMID: 31462531.

Swiedler SJ, Beck M, Bajbouj M, Giugliani R, Schwartz I, Harmatz P, Wraith JE, Roberts J, Ketteridge D, Hopwood JJ, Guffon N, Sá Miranda MC, Teles EL, Berger KI, PisciaNichols C. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome).

Am J Med Genet A. 2005 Apr 15;134A(2):144-50. doi: 10.1002/ajmg.a.30579.

Thümler A, Miebach E, Lampe C, Pitz S, Kamin W, Kampmann C, Link B, Mengel E. Clinical characteristics of adults with slowly progressing mucopolysaccharidosis VI: a case series. J Inherit Metab Dis. 2012 Nov;35(6):1071-9. doi: 10.1007/s10545-012-9474-1.

Turbeville S, Nicely H, Rizzo JD, Pedersen TL, Orchard PJ, Horwitz ME, Horwitz EM, Veys P, Bonfim C, Al-Seraihy A. Clinical outcomes following hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of mucopolysaccharidosis VI. Mol Genet Metab. 2011 Feb;102(2):111-5. doi:

10.1016/j.ymgme.2010.09.010.

Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Tuberville S. Mucopolysaccharidosis VI. Orphanet Journal of Rare Disease 2010;12(5):5.

Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta- analyses. Ottawa: The

Ottawa Hospital, 2013. Disponível em :

http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acesso em 17 outubro de 2021

Apêndice 1: Estratégia de busca e resultados em cada base de dados

BASES	ESTRATÉGIA	RESULTADO
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Mucopolysaccharidosis VI] explode all trees #2 'mucopolysaccharidosis type 6' OR 'mps vi' OR 'mps 6' OR 'maroteaux lamy syndrome' #3 MeSH descriptor: [Enzyme Replacement Therapy] explode all trees #4 MeSH descriptor: [N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase] explode all trees #5 'enzyme replacement' OR galsulfase OR galsulphase OR naglazyme OR 'n acetylgalactosamine 4 sulfatase' OR 'arylsulfatase b' #6 #1 OR #2 #7 #3 OR #4 OR #5 #8 #6 AND #7 in Trials	77

RELATÓRIO DE
MONITORAMENTO
DE TECNOLOGIAS

Pubmed	<p>1 ((Mucopolysaccharidosis VI) OR (Maroteaux–Lamy) OR (MPS VI) OR ("Mucopolysaccharidosis VI"[Mesh]))</p> <p>#2 ((enzyme) OR ("Enzyme Replacement Therapy"[Mesh]) OR (Galsulfase) OR (Galsulphase) OR (Naglazyme) OR ("NAcetylgalactosamine-4-Sulfatase"[Mesh]) OR ('n acetylgalactosamine 4 sulfatase') OR ('arylsulfatase b'))</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	608
Embase	<p>#1 (('maroteaux lamy syndrome'/exp OR ('maroteaux lamy syndrome' OR 'mucopolysaccharidosis type 6' OR 'mps vi' OR 'mps 6'))</p> <p>#2 ('enzyme replacement'/exp OR 'enzyme replacement' OR 'galsulfase'/exp OR (galsulfase OR galsulphase OR naglazyme OR 'n acetylgalactosamine 4 sulfatase' OR 'arylsulfatase b' OR 'n acetylgalactosamine 4 sulfatase'/exp)))</p> <p>#3 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	378
	#3 #1 AND #2 AND #3	
LILACS	<p>#1 Mh:"Mucopolysaccharidosis VI" or "Mucopolisacaridosis VI" or "Mucopolissacaridose VI" or "Polydystrophic Dwarfism" or "Maroteaux_Lamy Syndrome" or Mh:C16.320.565.202.715.670\$ or Mh:C16.320.565.595.600.670\$ or Mh:C17.300.550.575.670\$ or Mh:C18.452.648.202.715.670\$ or Mh:C18.452.648.595.600.670\$ or "Mucopolysaccharidosis VI" or "Maroteaux Lamy" or "MPS VI" or "Mucopolissacaridoses"</p> <p>#2 Mh: "Enzyme Replacement Therapy" or "Terapia de Reemplazo Enzimático" or "Terapia de Reposição de Enzimas" or Mh:E02.319.353.500\$ or Mh:"Enzymes" or "Enzimas" or "Enzimas" or Mh:D08.811\$</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	80

Apêndice 2: Caracterização dos estudos incluídos

Autor, Ano	Tipo de Estudo	Local	População/ N de participantes	Intervenção	Dosagem, frequência, duração
Brunelli et al., 2021	Revisão Sistemática de ECR	Os pacientes são provenientes de 6 clínicas nos EUA	<p>Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego</p> <p>N=39 pacientes entre 5 e 20 anos –</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo rhASB com N=19; (7 homens; 12 mulheres); idade média=13,7 anos; SD=± 6,47 Grupo placebo com N=20; (6 homens; 14 mulheres); idade média=10,7 anos; SD=± 4,35 <p>• 1 ECR foi incluído na RS: Hartz et al., 2006.</p>	Galsulfase X Placebo	1,0 mg/kg de rhASB ou placebo; Infusão intravenosa; semanalmente; durante 24 semanas.
Gomes et al., 2019	Revisão Sistemática de Estudos Observacionais	China, Japão, Alemanha, Brasil, Holanda, Turquia, Taiwan. Multicêntrico e Multinacional.	<ul style="list-style-type: none"> 362 pacientes; <p>Média de idade do diagnóstico: 4,4 anos [0 a 6,7 anos]; Média de idade de início do tratamento: 8,8 anos [6 semanas a 17,2 anos].</p> <p>18 Estudos incluídos – 2 coortes, 1 longitudinal, 1 transversal, 1 caso-controle, 8 séries de casos e 5 relatos de caso:</p> <p>B e al. 2011; rjo e al. 2017; ili e al. 2017; ranco e al. 2016; Ebbink et al., 2016; Kampmann et al., 2014; Leal et al., 2014; Brands et al., 2013; Schumacher et al., 2008; Matos et al., 2013; Lin et al., 2014; Guarany et al., 2012; Gomes et al., 2012; Franco et al., 2017; Lin et al 2016; Horovitz et al., 2013; Hendriksz et al.,2013; Giugliani et al., 2014</p>	Galsulfase	A dosagem da galsulfase geralmente é 1,0 mg/kg de rhASB; Infusão intravenosa; semanalmente. Duração média do tratamento: 49,8 meses [1 a 120 meses]; Duração média do seguimento dos pacientes: 51 meses [6 a 120 meses].

RELATÓRIO DE
**MONITORAMENTO
DE TECNOLOGIAS**

<p>Horovitz et al., 2021</p>	<p>Estudo Coorte 'Re r e S d " –</p> <p>Com dados basais descritos por Horovitz et al., 2013.</p> <p>Os dados pós TRE foram coletados de agosto a novembro de 2019.</p>	<p>Brasil</p>	<p>N= 34 pacientes MPS VI de progressão rápida (21 homens; 13 mulheres) que receberam a galsulfase, no entanto 4 pacientes morreram antes de 2019.</p> <p>Dados abaixo referentes a N=30:</p> <p>Idade atual dos pacientes: Média=13,1anos; SD=± 1,7[10,2 a 15,8] anos;</p> <p>Idade do diagnóstico: Média=2,1anos; SD=± 1,0 [0 a 3,8] anos;</p> <p>Idade de início da infusão de galsulfase: Média=3,0 anos; SD= ± 1,3 [0 a 5,0] anos.</p>	<p>Galsulfase</p>	<p>1,0 mg/ kg de rhASB; Infusão intravenosa; semanalmente.</p> <p>Duração do Tratamento: M=9,8 anos; SD= ± 2.1 [2,7 a 12,2] anos.</p>
<p>Harmatz et al., 2019</p>	<p>Coorte - Estudo longitudinal Pré e Pós –</p> <p>Subanálise de níveis de GAG <100 o ≥200µg mg de creatinina</p> <p>Coleta dos dados observacionais de longo prazo</p>	<p>Programa de Vigilância Clínica - Multicêntrico e Multinacional</p>	<p>223 pacientes inscritos no Programa de Vigilância Clínica Grupo 1: N=39 com Pré com <100µg mg de crea inina:</p> <p>Idade de início da infusão de galsulfase M_d=17 anos (2 a 58 anos); idade do diagnóstico estava disponível para 35 pacientes com M_d= 10 anos (1 a 54 anos). Grupo 2: N=68- Pré com ≥200µg mg de crea inina;</p> <p>Idade do diagnóstico disponível para 55 pacientes com M_d= 2 anos (0 a 16 anos);</p> <p>-idade de início da infusão de galsulfase M_d=7 anos (0 a 29 anos).</p>	<p>Galsulfase</p>	<p>1,0 mg/ kg de rhASB; Infusão intravenosa; semanalmente; Grupo 1: Duração do tratamento de M_d=8,4 anos (0,8 a 13,6 anos).</p> <p>Grupo 2: Duração do tratamento com M_d=10,6 anos (1,8 a 16,4 anos) dado disponível para 67 pacientes.</p> <p>De maneira geral o tratamento tinha ≥6 me e em 21 de março de 2017.</p>
<p>Lampe et al., 2019</p>	<p>Coorte - Estudo longitudinal Pré e Pós –</p> <p>Subanálise com dados de</p>	<p>Programa de Vigilância Clínica - Multicêntrico e Multinacional</p>	<p>223 pacientes inscritos no Programa de Vigilância Clínica, destes 51 receberam a galsulfase.</p> <p>Em 51 pacientes; 25 mulheres e 26 homens;</p> <p>com Idade de início da in o de gal l a e ≥16 ano M_d =23 anos (16 a 63 anos);</p>	<p>Galsulfase</p>	<p>1,0 mg/kg de rhASB Infusão intravenosa; semanalmente.</p> <p>Duração do tratamento: Md=10,2 anos (0,6 a 15,2 anos).</p>

RELATÓRIO DE
**MONITORAMENTO
DE TECNOLOGIAS**

	pacientes maiores de 16 anos de idade.		Idade do diagnóstico com dados disponíveis para 42 pacientes Md= 12,5 anos (2–54 anos).		Acompanhamento mínimo de 6 meses, com Início da TRE a partir de 21 de março de 2017.
Quartel et al., 2018	Coorte Continuação do estudo "Re r e S d" - ASB-00-03- NCT01387854 [Giuliane et al., 2014]	Multicêntrico e Multinacional	N=121 pacientes foram incluídos; N=118 com dados disponíveis Grupo 1 Galsulfase N= 104; M=13,7; SD=±9,7 anos Grupo 2 Sem tratamento N= 14; M=19,7; SD=±12,9 anos Este estudo também compilou dados por meio do monitoramento de farmacovigilância da galsulfase obtida comercialmente. N=1193 pacientes	Galsulfase X Sem Tratamento	1,0 mg/ kg de rhASB; Infusão intravenosa; semanalmente; Dados disponíveis da duração do tratamento do estudo de Giuliane et al., 2014: Md=6,8; SD=±2,2 anos Acompanhamento de 15 anos. Dados de monitoramento de farmacovigilância: D ra o do ra amen o ≥ ano . Os dados de sobrevivência foram agrupados entre 2005 (quando da aprovação da galsulfase) até agosto de 2016.
Harmatz et al., 2017	Coorte Estudo longitudinal Pré e Pós –	Estudos Multicêntrico e Multinacional. Os pacientes fazem parte de muitos outros estudos (vide texto).	• N=141 pacientes incluídos 72 homens e 69 mulheres Dados da idade de início de tratamento/ duração do tratamento: 0-3 anos/M=5,5 anos >3-6 anos/M=6,3 anos >6-9 anos/M=6,9 anos >9-12 anos/M=5,4 anos >12-15 anos/M=3,2 anos >15-18 anos/M=1,2 anos	Galsulfase	1,0 mg/ kg de rhASB; Infusão intravenosa; semanalmente; Cinco pacientes, apenas durante um período de tempo receberam dosagem de galsulfase inferior a 1,0 mg/ kg de rhASB, pois esses pacientes também foram incluídos em ECR de fase I/II em que os dados foram utilizados.

RELATÓRIO DE
**MONITORAMENTO
DE TECNOLOGIAS**

			<ul style="list-style-type: none"> Estratificação de pacientes por nível basal de uGAG e idade no início da TRE por incrementos de 3 anos. Nenhum paciente foi submetido a transplante de células tronco-hematopoiéticas. 		
Giugliani et al., 2014	<p>Coorte "Re r e S d" - ASB-00-03 – NCT01387854</p> <p>Realizado a partir do e do ran er al "S r e S d" – ASB-00-02 [Swiedler et al., 2005]</p> <p>Estudo obteve dados transversais repetidos de 10 anos dos pacientes que participaram do ASB-00-02</p>	<p>Multicêntrico e Multinacional - EUA, Europa, Austrália e Brasil.</p>	<p>N=121 pacientes incluídos.</p> <p>Grupo 1 - Galsulfase N= 55 (29 homens e 26 mulheres); idade M=12 anos [4 a 27].</p> <p>Grupo 2 – Sem Tratamento N= 4 não receberam galsulfase; 1 paciente entre 19 e 24 anos e ≥2 anos. (Idade no a eline). Grupo 1: Idade de início da infusão de galsulfase: M=12 anos [4 a 27] anos.</p> <p>Após 10 anos temos Grupo 1 - N= 55; idade M=22 anos [14 a 38] anos; Grupo 2 – N= 4; idade M=40,5 anos [28 a 48] anos.</p> <p>N=117 disponíveis para avaliação da sobrevida aos 12 anos.</p>	<p>Galsulfase X Sem Tratamento</p>	<p>1,0 mg/ kg de rhASB; Infusão intravenosa; semanalmente;</p> <p>Grupo 1 Duração do Tratamento: M= 6,8 anos; [0,5 a 10,4]; SD=±2,2 anos</p> <p>Acompanhamento de 10 anos e sobrevida de 12 anos.</p>
Kampmann et al., 2014	<p>Coorte</p>	<p>Alemanha</p>	<p>N= 44 pacientes (16 homens e 28 mulheres); Somente 25/44 dados de pacientes estavam disponíveis para avaliação do desfecho cardíaco: N=25 (8 homens e 17 mulheres) com idade de diagnóstico M=5,6 anos; SD=± 5,2anos Idade do início de TRE: M=14,6 anos; SD=±9,3 anos</p>	<p>Galsulfase</p>	<p>Duração do Tratamento: M=5,6 anos; SD=±2,3 Acompanhamento: M=3,9; anos; SD= ±3,1 anos</p>
Hendriksz et al., 2013	<p>Coorte Estudo longitudinal Pré e</p>	<p>Programa de Vigilância Clínica -</p>	<p>Dos 132 pacientes inscritos no PVC MPS VI 132; N=123 receberam galsulfase.</p>	<p>Galsulfase</p>	<p>Duração do Tratamento = 47 meses em média.</p>

RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

	Pós. Estudo descreve dados do baseline e de acompanhamento durante 5 anos dos pacientes inscritos no PVC MPS VI. Dados são de 2005 a 2010.	Multicêntrico e Multinacional. 1º Relatório do PVC MPS VI.	Diagnóstico = 5 anos de idade. Idade de início da infusão de galsulfase: $M_d=13$ anos (1 a 59 anos); $SD= \pm 11,4$ anos.		Acompanhamento= até 5 anos.
Horovitz et al., 2013	Transversal Coleta de dados realizada por questionário preenchido pelo médico de cada paciente. A avaliações iniciais e de acompanhamento de sintomas foram coletadas em um mesmo momento.	Brasil	N= 34 crianças (21 meninos; 13 meninas) receberam a galsulfase. Diagnóstico com menos de 5 anos de idade: Média= 25,94 meses de idade; $SD=\pm 12,94$. Idade de início da infusão de galsulfase: abaixo dos 5 anos de idade Média=35,06 meses; $SD=\pm 14,97$. No início do estudo: 1/3 dos pacientes não apresentaram face grosseira e 2/3 não apresentaram opacificação da córnea (nem todos os indivíduos tinham a forma clássica da doença).	Galsulfase	1,0 mg/ kg de rhASB; Infusão intravenosa; semanalmente. Duração do Tratamento: Média= 29,5 meses
Schumacker et al., 2008	Série de Casos	Alemanha	Total da amostra 65 MPS N=35 MPS VI com idade Média=13,6 [2 a 42] anos. TRE= 14 pacientes; não TRE= 11 pacientes.	Galsulfase X Sem Tratamento	1,0 mg/ kg de rhASB; Infusão intravenosa/semanalmente. Acompanhamento: 42 meses

Legenda: X=Versus; ECR= Ensaio clínico randomizado rhASB= Arilsulfatase B humana recombinante; N= tamanho da amostra; mg/kg= miligrama por quilograma; TRE= Terapia de reposição enzimática; M= Média; SD= Desvio Padrão; M_d = Mediana; PVC MPS VI= Programa de Vigilância Clínica de Mucopolissacaridose VI.

Apêndice 3: Resultados dos desfechos avaliados

Autor/Ano	Tipo de Estudo/ Intervenção	Desfechos	Número de eventos/Média/ Tamanho do efeito- IC 95%	Nível de evidências – OCEBM/ Direção do efeito
Gomes et al., 2019	Revisão sistemática de estudos observacionais	12MWT; 6MWT 3MSCT	Houve melhora nos testes de resistência física – Relatado em 5 estudos	Nível de Evidências: 3 Direção do Efeito: Melhora da resistência física quando o TRE é usado.
		Função Pulmonar	Houve melhora na resistência respiratória – Relatado em 7 estudos	
		Função Cardíaca	Desfecho inconclusivo – Relatado em 10 estudos	
		Nível de uGAGs	Houve redução dos níveis de uGAGs com o uso da galsulfase – Relatado em 10 estudos	
		Qualidade de Vida	Houve melhora no domínio “ncionamen o e ncionamen o cor oral”. Nenhuma melhora para os domínio “aniedade” e “emo e nega i a” – Relatado em 2 estudos por diferentes instrumentos.	
		Crescimento	Houve aumento da altura em todos os pacientes com menos de 18 anos de idade – Relatado em 5 estudos	
		Amplitude do Movimento	Houve aumento da mobilidade articular relacionado ao ombro, cotovelo, quadril e joelho – Relatado em 7 estudos	
		Apnéia	Desfecho inconclusivo – Relatado em 2 estudos	
		Desenvolvimento cognitivo	O desenvolvimento cognitivo varia de normal a uma deficiência mental. Após o acompanhamento não foi observada nenhuma alteração – Relatado em 2 estudos.	
		Visão	Desfecho inconclusivo – Relatado em 6 estudos	
		Audição	Desfecho inconclusivo – Relatado em 5 estudos	
		Volume fígado e baço	Desfecho inconclusivo – Relatado em 6 estudos	
		Eventos Adversos	A maioria dos efeitos adversos foram leves relacionados a infusão controlados pela redução da infusão e prevenidos com anti-histamínicos no período Pré-infusão – Relatado em 5 estudos	
Mortalidade	Associação positiva entre a o uso do TRE e a taxa de sobrevida dos pacientes – Relatado em 1 estudo			

RELATÓRIO DE
**MONITORAMENTO
DE TECNOLOGIAS**

Horovitz et al., 2021	Estudo Coorte ‘Re r e S d’ 10 anos de acompanhamento Intervenção Galsulfase	Função Cardíaca N=34	20 (74%) dos pacientes analisados em Horovitz et al., 2013 apresentaram piora dos parâmetros cardiológicos (apenas 2 pacientes não apresentaram alterações cardiológica – esses receberam TRE ao nascer e após 46 meses de idade).	Nível de Evidências: 3 Direção do Efeito: Sugere-se melhora clínica e prevenção de complicações respiratórias quando TRE iniciado antes dos 5 anos de idade
		Nível de uGAGs N=23	Redução média foi de 74%; ± 23%; apesar da redução do nível de uGAG estava acima do normal em 72% dos pacientes analisados.	
		Crescimento N=34	O crescimento foi avaliando pela altura atual Z score dos pacientes MPS VI usando as curvas de referência de pacientes saudáveis e pacientes com MPS VI não tratados [Quartel 2018]: Altura Atual Z Score comparado aos indivíduos MPS VI não tratados: M=0,7 [-0,3 a 1,1] SD=± 0 Altura Atual Z Score comparado aos indivíduos saudáveis não tratados: M=- 2 [-8,8 a -0,1] SD=± 1,6 Para curva de referência MPS VI; positivo - 28 pacientes (82,4%); inalterados 3 (8,8%); 2 (5,9%) não disponível. Os pacientes MPS VI tinham melhor curva de crescimento comparado aos pacientes MPS VI não tratados com ganho médio de 3,1 ± 1,2 cm por ano (abaixo da normalidade). Desenvolvimento puberal normal em 88%, ou seja, 23/26 pacientes com dados disponíveis. Três pacientes apresentaram progressão tardia.	
		Evento adverso N=34	30% dos pacientes tiveram pneumonia; 24% dos pacientes apresentaram urticária como complicação mais comum relacionada a infusão. 85% pacientes tiveram ao menos 1 período de interrupção da TRE por causas não médicas (falta de medicamento); nenhum paciente interrompeu definitivamente o tratamento.	
		Mortalidade em 12 anos; N=34	4 pacientes morreram antes da coleta dos dados: 3 causas respiratórias 1 durante a anestesia para realização da ressonância magnética.	

RELATÓRIO DE
**MONITORAMENTO
DE TECNOLOGIAS**

		Outros desfechos avaliados	53% pacientes com perda auditiva; 60% opacificação da córnea; 11/16 pacientes com compressão medular; 11/22 síndrome do túnel do carpo; 20/20 pacientes com disostose na nova coleta; 17/25 pacientes com diagnóstico polissonográfico de apnea do sono; 58 procedimentos cirúrgicos.	
Harmatz et al., 2019	Coorte - Estudo longitudinal Pré e Pós – Intervenção Galsulfase Sub-análise de níveis de uGAG <100 o ≥200µg mg de creatinina	Subida de Escada de 3 minutos - 3MSCT	N=12; em uGAGs <100 µg/mg de creatinina: Pré M=167degraus/min; SD=± 58 Pós M=184 degraus/min; SD=± 54. DM=18 degraus/min; SD=± 33 Após o acompanhamento de Md=2,8 anos; * DM= Diferença de média entre os mesmos pacientes no período - Pré e Pós N=23; em uGAGs ≥200µg/mg de creatinina Pré M=51degraus/min; SD=± 38 Pós M=81 degraus/min; SD=± 50 DM=18 degraus/min; SD=± 33 Após o acompanhamento de Md=3,5 anos;	Nível de Evidências: 3 Direção do Efeito: Melhora da resistência física. Nenhuma conclusão para o crescimento. Redução do nível de uGAGs. Nenhuma alteração cardíaca
		Teste de caminhada 6 minutos - 6MWT	N=23 em uGAG <100 µg/mg de creatinina: Pré M=368m; SD=± 136m Pós M=417m; SD=± 108m DM=49m; SD=51 metros Após o acompanhamento de Md=5,5 anos;	

RELATÓRIO DE
**MONITORAMENTO
 DE TECNOLOGIAS**

			<p>N=31 em uGAG $\geq 200 \mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina</p> <p>Pré M=161m; SD=$\pm 129\text{m}$</p> <p>Pós M=202m; SD=$\pm 250\text{m}$</p> <p>DM=42m; SD=41 metros</p> <p>Após o acompanhamento de $M_d=7,7$ anos</p>	
		Função Pulmonar	<p>FVC - L</p> <p>N=19 em uGAG $< 100 \mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina:</p> <p>DM=0,4; SD= $\pm 0,7$</p> <p>Após o acompanhamento de $M_d=6,2$ anos;</p>	
			<p>FVC - L</p> <p>N=27 em uGAG $\geq 200 \mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina</p> <p>DM=0,2; SD=$\pm 0,2$</p> <p>Após o acompanhamento de $M_d=8,2$ anos</p>	
			<p>VEF1 - L</p> <p>N=18 em uGAG $< 100 \mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina:</p> <p>DM=0,3; SD= $\pm 0,6$</p> <p>Após o acompanhamento de $M_d=6,7$ anos;</p>	
			<p>VEF1 - L</p> <p>N=25 em uGAG $\geq 200 \mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina DM=0,1;</p> <p>SD=$\pm 0,2$</p> <p>Após o acompanhamento de $M_d=8,2$ anos</p>	
			<p>MVV – L/min</p> <p>N=5 em uGAG $< 100 \mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina:</p> <p>DM=27; SD= ± 34</p> <p>Após o acompanhamento de $M_d=1,8$ anos;</p>	

RELATÓRIO DE
**MONITORAMENTO
 DE TECNOLOGIAS**

			<p>MVV – L/min</p> <p>N=13 em uGAG $\geq 200 \mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina</p> <p>DM=9; SD=± 19</p> <p>Após o acompanhamento de $M_d=1,8$ anos</p>	
		Função Cardíaca	<p>uGAG $< 100 \mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina N=18</p> <p>para anormalidades:</p> <p>Pré=39%; Pós=44%;</p> <p>N=9 para movimento anormal da parede septal (ecocardiograma)</p> <p>Pré=0%; Pós=11% (1 paciente)</p> <p>Houve aumento na fração de ejeção após 5 anos com DM=3% (diferença entre o Pré e o Pós).</p>	
			<p>uGAG $\geq 200 \mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina N=35</p> <p>para anormalidades:</p> <p>Pré=43%; Pós=54%;</p> <p>N=19 para movimento anormal da parede septal (ecocardiograma)</p> <p>Pré=5% (1 paciente); Pós=11% (2 pacientes)</p> <p>A fração de ejeção manteve-se estável após 6,7 anos com DM=2%</p>	
		Nível de uGAGs	<p>N=37 com Pré com uGAGs $< 100 \mu\text{g} / \text{mg}$ de creatinina</p> <p>Pré: M=54 uGAG/mg creatinina; SD=± 28;</p> <p>Pós: M=20 uGAG/mg creatinina; SD=± 22;</p> <p>Acompanhamento $M_d=6$anos</p>	
			<p>N=64 com Pré com uGAGs $\geq 200 \mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina</p> <p>Pré M=522 uGAG/mg creatinina; SD=± 253;</p> <p>Pós M=78 uGAG/mg creatinina; SD=± 61;</p> <p>Acompanhamento $M_d=8,1$anos</p>	

RELATÓRIO DE
**MONITORAMENTO
DE TECNOLOGIAS**

Crescimento

uGAGs <100 µg/mg de creatinina: N=29;

DM=2,9; SD= ± 3,7 cm após 1 ano

N=27; DM=7,8; SD= ± 8,0 cm após 3 anos

N=21; DM=9,0; SD= ± 9,9 cm após 5 anos

uGAG ≥200µg/mg de creatinina: N=32;

DM=6,9; SD= ± 5,1 cm após 1 ano

N=32; DM=13,9; SD= ± 6,7 cm após 3 anos

N=25; DM=17,8; SD= ± 7,0 cm após 5 anos

		<p>Eventos Adversos</p>	<p>uGAGs <100 µg/mg de creatinina:</p> <p>34/39 tiveram algum tipo de evento adverso num total de 111 eventos:</p> <p>N=13 (33%) distúrbios no sistema nervoso;</p> <p>N=11 (28%) distúrbios músculo esquelético;</p> <p>N=11 (28%) infecção ou infestação;</p> <p>N=9 (23%) distúrbios gastrointestinais;</p> <p>N=5 (13%) distúrbios congênitos, familiar genético (como displasia do desenvolvimento do quadril). 31 pacientes tiveram com 98 eventos adversos graves, sendo 7% muito provavelmente relacionado a galsulfase (como convulsão, sangramento gastrointestinal e hipertensão).</p> <hr/> <p style="text-align: right;">uGAG</p> <p><=200µg /mg de creatinina:</p> <p>50/68 tiveram algum tipo de evento adverso num total de 222 eventos:</p> <p>N=24 (35%) infecção ou infestação;</p> <p>N=23 (34%) distúrbios no sistema nervoso;</p> <p>N=18 (26%) distúrbios músculo esquelético;</p> <p>N=16(24%) distúrbios respiratórios</p> <p>49 pacientes tiveram com 199 eventos adversos graves, sendo 17 pacientes (9%) muito provavelmente relacionado a galsulfase (como infecção de cateter central, leucemia, urticária / prurido, tosse, sensação de pressão no peito / desconforto no peito / dor no peito, rosto pálido e síndrome nefrítica e nefrótica).</p>	
		<p>Mortalidade</p>	<p>1 (3%) no grupo GAG <100 µg mg de crea inina.</p> <p>7 (10%) no grupo GAG ≥200µg mg de crea inina.</p>	
<p>Lampe et al., 2019</p>	<p>Coorte - Estudo longitudinal</p>	<p>Subida de Escada de 3 minutos -</p>	<p>N=23; Pré M=99; SD=81 degraus</p>	<p>Nível de Evidências: 3</p>

<p>Pré e Pós –</p> <p>Subanálise com dados de pacientes maiores de 16 anos de idade</p> <p>Intervenção Galsulfase</p>	<p>3MSCT</p>	<p>Pós M=125; SD=77 degraus</p> <p>Após o acompanhamento de M_d=2,8 anos (0,7 a 13,6 anos)</p> <p>O aumento percentual médio por paciente foi de 57%; SD=± 86%</p>	<p>Direção do Efeito:</p> <p>Estabilidade da resistência física com diminuição do 6MWT e aumento do 3MSC. Diminuição do nível de uGAG após 7,2 anos de TRE</p> <p>Estabilidade da função pulmonar, alterações oftalmológicas e tamanho do fígado e baço após M_d=7 anos.</p> <p>Essa subanálise sugere que a iniciação da galsulfase na idade adulta é bem tolerada e pode possivelmente estabilizar a MPS VI a longo prazo. A maioria dos EA estava relacionada a manifestações clínicas da doença e não a galsulfase.</p>
	<p>Teste de caminhada 6 minutos - 6MWT</p>	<p>N=23; DM=-17m; SD=± 107 metros; (redução menor que 10%)</p> <p>Após o acompanhamento de M_d=6,6 anos (0,9 a 11,5 anos)</p>	
	<p>Função Pulmonar</p>	<p>VEF1 N=19</p> <p>Pré M= 1,53; SD=±1,05</p> <p>Pós M= 1,60; SD=± 1,10</p> <p>Acompanhamento M_d=7,3 anos (1,7 a 11,5 anos)</p> <p>Houve aumento médio de 0,06; SD=± 0,21</p> <p>O aumento percentual médio por pacientes foi de 7%; SD=± 23%.</p>	
	<p>Função Pulmonar</p>	<p>FVC</p> <p>Pré M= 1,87; SD=±1,29</p> <p>Pós M= 1,93; SD=± 1,35</p> <p>Acompanhamento M_d=7,2 anos (1,7 a 11,5 anos)</p> <p>Houve aumento médio de 0,05; SD=± 0,28</p> <p>O aumento percentual médio por pacientes foi de 5%; SD=± 22%</p>	
	<p>Função Cardíaca</p>	<p>N=9 (18%)</p> <p>Pequena redução na espessura do septo ventricular esquerdo e da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo. Pequeno aumento na fração de encurtamento ventricular esquerdo após M_d=1,8 anos</p>	
	<p>Nível de uGAGs</p>	<p>N=29</p> <p>Pré M=151 ugGAG/mg creatinina; SD=±67</p>	

RELATÓRIO DE
**MONITORAMENTO
DE TECNOLOGIAS**

			<p>Pós M=27 ugGAG/mg creatinina; SD=±33</p> <p>Acompanhamento M=7,2 anos (0,5 a 13,2 anos)</p> <p>O nível de GAG diminuiu 66%; SD=45% ou seja diminuiu em média de 124 (±1 8) µg GAG/mg de creatinina.</p>	
		Outros	<p>Exames de oftalmologia permaneceram estáveis após M_d=7 anos.</p> <p>Tamanho do fígado e baço sem alterações.</p>	
		Eventos Adversos	<p>N=51</p> <p>39 (76%) pacientes tiveram 104 EA;</p> <p>15 (29,4) relacionadas a infecções;</p> <p>13 (25,5) musculo esqueléticas;</p> <p>11 (21,6) sistema nervoso;</p> <p>36 pacientes tiveram eventos sérios, mas que não precisaram descontinuar a galsulfase;</p> <p>2 pacientes relacionados à infusão, um dos quais possivelmente relacionado à galsulfase (possível convulsão leve)</p>	
		Mortalidade	6 mortes não relacionadas a TRE	
Quartel et al., 2018	<p>Coorte</p> <p>Continuação do estudo 'Re r e S d ' - ASB-00-03-NCT01387854</p> <p>15 ANOS</p> <p>Galsulfase X Sem Tratamento</p>	Mortalidade em 15 anos	<p>117 pacientes avaliados durante 15 anos:</p> <p>25/104 (24%) pacientes do grupo TRE morreram e 8/14 (57%) pacientes do grupo sem TRE morreram. Houve uma associação positiva entre a o uso do TRE e a taxa de sobrevida dos pacientes e uma separação significativa das curvas de Kaplan-Meier.</p> <p>Log-rank P = 0,0050; Wilcoxon P= 0,0012.</p> <p>HR <small>não ajustada</small> = 0,348; 95%IC [0,156 a 0,776] com redução das chances de morte em 65,2%.</p> <p>Causas de morte:</p> <p>Grupo TRE – 13/25 estavam com dados disponíveis</p> <p>Média de idade de morte= 8,9 anos; SD=3,0</p> <p>N=5 causas respiratória (dificuldade respiratória, distúrbio obstrutivo das vias aéreas, broncoespasmo, apneia);</p> <p>N=6 causas cardiopulmonar (hemorragia pulmonar, estenose aórtica, parada cardiopulmonar, parada</p>	<p>Nível de Evidências: 3</p> <p>Direção do Efeito:</p> <p>Associação positiva entre o uso do TRE e aumento da taxa de sobrevida.</p>

RELATÓRIO DE
**MONITORAMENTO
DE TECNOLOGIAS**

			<p>cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, parada cardiorrespiratória; N=1 obstrução intestinal; N=1 sepse.</p> <p>Grupo não TRE – 3 estavam com dados disponíveis Média de idade de morte= 5,8 anos; SD=±4,2 N=3: suspeita de fibrilação atrial, insuficiência respiratória secundária à compressão da medula espinhal e complicações no transplante de medula óssea.</p>	
		Mortalidade	<p>Dados de Monitoramento de Farmacovigilância:</p> <p>1.193 pacientes avaliados em 5 anos 149/1193 morreram, ou seja, 12,5% em 5 anos A partir de dados disponíveis N= 116; idade da morte 6 anos; SD=9,9anos N=108; tempo médio de tratamento de pacientes que morreram: 3,5 anos; SD=±2,8 anos</p> <p>Causas de morte</p> <p>Maioria cardiorrespiratória, em especial infecções pulmonares: 30% disfunção respiratória; 22% infecção respiratória; 18% disfunção cardíaca; 13% disfunção cardiopulmonar; 6% infecção; 12% outras (leucemia, AVC, engasgo, encefalite, hemorragia gastrointestinal, hidrocefalia, obstrução intestinal, úlcera perfurada, oligúria, amigdalectomia, descompressão espinhal e choque anafilático).</p> <p>Causa de morte em 24 pacientes não identificável.</p>	
Harmatz et al., 2017	Coorte Estudo longitudinal Pré e Pós –	Crescimento	<p>Início da TRE 0-18 anos:</p> <p>Com uGAGs>200µg/mg de creatinina N=96; Pré Z score=0,01 (0,9); Pós Z score=0,53 (0,6); P<0,0001</p> <p>Com uGAG ≤200 µg/mg de creatinina N=45; Pré Z score=0,06 (1,1); Pós Z score= - 0,19 (0,7); P=0,08</p>	<p>Nível de Evidências: 3</p> <p>Direção do Efeito: Aumento significativo de crescimento (P<0,05) nas idades de início de</p>

		<p>Crescimento</p>	<p>Início da TRE 0-3 anos:</p> <p>Com uGAG >200µg/mg de creatinina N=15; Pré Z score=0,61 (0,8); Pós Z score=1,00 (0,8); P=0,0002</p> <p>Com uGAG <=200 µg/mg de creatinina: N=4; Pré Z score=0,55 (1,8); Pós Z score= 0,26 (1,2); P=0,7</p>	<p>tratamento até 15 anos e com níveis de uGAG elevados. Uma associação positiva entre altos níveis basais e aumento do Z escore. Diminuição estatisticamente</p>
		<p>Crescimento</p>	<p>Início da TRE >3-6 anos:</p> <p>Com uGAG >200µg/mg de creatinina N=9; Pré Z score=-0,45 (1,0); Pós Z score=1,09 (0,8); P=0,004</p> <p>Com uGAG <=200 µg/mg de creatinina N=16; Pré Z score=0,10 (1,1); Pós Z score= - 0,61 (0,8); P=0,006*</p> <p>*Houve diminuição estatisticamente significativa no Z escore que foi inexplicavelmente observada (ver capítulo da discussão do PTC)</p>	<p>significativa (P=0,006) no Z escore que foi inexplicavelmente observada*.</p>
		<p>Crescimento</p>	<p>Início da TRE >6-9 anos:</p> <p>uGAG >200µg/mg de creatinina N=25; Pré Z score= - 0,11 (0,7); Pós Z score=0,49 (0,5); P<0,000</p> <p>Com uGAG <=200 µg/mg de creatinina N=6; Pré Z score=0,18 (0,9); Pós Z score= 0,07 (0,4); P=0,7</p>	<p>Início precoce da TRE é recomendável a fim de maximizar o potencial de crescimento em crianças com MPS VI. O efeito da TRE pode ser atrelado aos níveis de uGAG Pré-tratamento e a idade de início do tratamento.</p>
		<p>Crescimento</p>	<p>Início da TRE >9-12 anos:</p> <p>uGAG >200µg/mg de creatinina N=23; Pré Z score=0,10 (1,1); Pós Z score=0,23 (0,4); P=0,01</p> <p>Com uGAG <=200 µg/mg de creatinina N=9; Pré Z score=0,25 (0,9); Pós Z score= - 0,17 (0,4); P=0,2</p>	

RELATÓRIO DE
**MONITORAMENTO
DE TECNOLOGIAS**

		Crescimento	<p>Início da TRE >12-15 anos:</p> <p>Com uGAG >200µg/mg de creatinina N=16; Pré Z score=0,01 (1,0); Pós Z score=0,52 (0,6); P=0,003</p> <p>Com uGAG <=200 µg/mg de creatinina N=16; Pré Z score= - 0,32 (1,4); Pós Z score= 0,24 (0,4); P=0,2</p>	
		Crescimento	<p>Início da TRE >15-18 anos:</p> <p>uGAG >200µg/mg de creatinina N=8; Pré Z score= - 0,47 (0,6); Pós Z score=0,06 (0,2); P=0,4</p> <p>Com uGAG <=200 µg/mg de creatinina N=2; Pré Z score= - 0,86 (0,2); Pós Z score= - 0,29 (0,3); P=0,4</p>	
Giugliani et al., 2014	Coorte ‘Re r e S d” - ASB-00-03 – NCT01387854 Galsulfase X Sem Tratamento	Teste de caminhada 6 minutos - 6MWT	<p>N=54 Grupo TRE DM=16,4m; SD= ±155,9m</p> <p>Com a exclusão de 8 pacientes (7 usavam cadeira de rodas) que a distância percorrida foi 0 metros ocorreu diferença significativa após o uso da galsulfase: N=47 com TRE DM=65,7; SD=± 100,6 P<0,0001</p> <p>Aumento significativo de 29% no FVC e 18% no VEF1 no grupo TRE após 10 anos que utilizou TRE. VC em acien e com TRE ≥13 ano a men o 12 8% e VE 1 e man e e. VC em acien e com TRE <13 anos melhorou em 68% e VEF1 em 55%.</p> <p>Pacientes com níveis basais de uGAG> 200 µg/mg no grupo de idade basal <13 anos aumentaram a FVC em 48% e em 15% no grupo de idade a al ≥13 ano .</p> <p>Após 10 anos diferença significativa para os pacientes com TRE com FVC de DM=0,37; 95%IC</p>	<p>Nível de Evidências: 3</p> <p>Direção do Efeito: O uso da galsulfase a longo prazo apresentou associações positivas para melhoria nas funções pulmonares e resistência, estabilização da função cardíaca e aumento da sobrevida. Provavelmente os benefícios clínicos da galsulfase possam aumentar com o início</p>

RELATÓRIO DE
**MONITORAMENTO
DE TECNOLOGIAS**

		<p>Função Pulmonar</p> <p>[-0,32 a 2,29]; P<0,0001; N=48. Pacientes sem TRE após 10 anos com DM=- 0,70; 95%IC [-0,90 a 0,30]; N=3; sem diferença significativa.</p> <p>Após 10 anos houve diferença cl clinicamente significativa para os pacientes com TRE com VEF1 de DM=0,21; 95%IC [-0,36 a 1,81]; P<0,001; N=47.</p> <p>O VFE1 em pacientes sem TRE após 10 anos com DM=- 0,60; 95%IC [-0,78 a -0,43]; N=3; sem diferença significativa.</p>	precoce da TRE.
	<p>Desfechos cardíacos</p> <p>Sem alterações significativas.</p>		
	<p>Altura</p> <p>N=51 Grupo Galsulfase</p> <p>Pré M=117,2 cm; SD=± 25,1cm</p> <p>Pós M=129,9 cm; SD=± 21,4 cm</p> <p>N=19 Grupo Galsulfase</p> <p>DM=20,4 com; SD= ± 12,4 cm com idade inicial de 4-7 anos</p> <p>DM=16,8 com; SD= ± 6,3 cm com idade inicial de 8-12 anos</p>		
	<p>Mortalidade</p> <p>Avaliada em 117 pacientes durante 12 anos:</p> <p>17/103 (16,5%) pacientes do grupo TRE morreram e 7/14 (50%) pacientes do grupo sem TRE morreram. Houve uma associação positiva entre a o uso do TRE e a taxa de sobrevida dos pacientes</p> <p>HR não ajustada= 0,24; 95%IC [0,10 a 0,59]</p>		
Kampmann et al., 2014	<p>Coorte</p> <p>Intervenção</p> <p>Galsulfase</p>	<p>Função Cardíaca</p> <p>N=25 e acompanhamento médio=M=5,6 anos; SD=± 2,3 anos Após o uso da galsulfase ocorreu:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Redução significativa de 13% na espessura relativa da parede com P <0 001; -Redução significativa da espessura da parede ventricular DM=-6%; P=0,03; - Aumento significativo no gradiente de pico de pressão através da válvula aórtica (P = 0,05) -Redução significativa no gradiente de pico de pressão através da válvula pulmonar (P= 0,02) 	<p>Nível de Evidências: 3</p> <p>Direção do Efeito:</p> <p>Muito provavelmente o uso TRE melhora ou interromper a progressão da remodelação</p>

RELATÓRIO DE
**MONITORAMENTO
DE TECNOLOGIAS**

			<p>-Não houve alterações significativas na regurgitação mitral e aórtica e graus de estenose;</p> <p>-Redução significativa na razão de ejeção com MD=-6% P = 0,01.</p> <p>-Tendência na redução da espessura da parede posterior VE no final da diástole com P=0,06;</p> <p>-Tendência na redução da espessura do septo interventricular no final da diástole com P=0,08.</p>	<p>concêntrica do VE e da hipertrofia do VE.</p>
<p>Hendriksz et al., 2013</p>	<p>Coorte</p> <p>Estudo longitudinal</p> <p>Pré e Pós – Coorte</p> <p>Intervenção</p> <p>Galsulfase</p>	<p>Teste de caminhada 12 minutos - 12MWT</p>	<p>12MWT</p> <p>N=20</p> <p>Pré M=750,5m; SD=± 268,5 m</p> <p>Pós M=893,3m; SD=± 206,6m</p> <p>DM=49m; SD=51 metros</p> <p>Até 4 anos de acompanhamento</p>	<p>Nível de Evidências: 3</p> <p>Direção do Efeito: Os dados coletados ao longo de 5 anos são sugestivos. Sugere-se que a TRE fornece benefícios clínicos e é bem tolerada, sem novas preocupações de segurança.</p>
		<p>Teste de caminhada 6 minutos - 6MWT</p>	<p>6MWT</p> <p>N=33</p> <p>Pré M=332,6m; SD=± 162,1m</p> <p>Pós M=421,4m; SD=± 131,8m</p> <p>DM=49m; SD=51 metros</p> <p>Até 4 anos de acompanhamento</p>	
		<p>Função Pulmonar</p>	<p>Houve melhora entre 10% e 30% na capacidade vital forçada (FVC) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) - dados de 11 pacientes após 3 anos de acompanhamento.</p>	
		<p>Função Cardíaca</p>	<p>Nenhuma alteração</p>	
		<p>Nível de excreção de GAGs na urina</p>	<p>N=43% dos pacientes que realizaram esse exame.</p> <p>Redução de 78,5%; SD=± 18,2 para pacientes com GAGs>200 µg mg creatinina antes do tratamento; e os pacientes com GAGs ≤200 µg mg creatinina antes do tratamento, a redução foi de 53,3% no último acompanhamento.</p>	
		<p>Dados da altura e peso</p>	<p>Dados da altura e peso disponíveis em 59,8% e 62,9% dos pacientes respectivamente. Pacientes de 0 a 3 anos cresceram 4,8cm/ano e aumentaram de peso em média 1,4kg/ano; pacientes de 4 a 9 anos cresceram 3,3cm/ano e aumentaram em média 1,5kg/ano; de 10 a 15 anos com crescimento de</p>	

RELATÓRIO DE
**MONITORAMENTO
DE TECNOLOGIAS**

			3,6cm/ano e 2,2kg/ano. Pacientes acima de <=16 anos mantiveram altura e peso estáveis com 0,5cm/ano e 0,3kg/ano.	
		Visão e Audição	Nenhuma alteração	
		Volume fígado e baço	Dados do volume do fígado e baço disponíveis em 32,5% dos pacientes: Redução média do fígado=2,0 cm (SD=3,5) e do baço 1,5 cm (SD=1,6). A mudança de tamanho fígado/baço de anormal para normal foi 2x maior (11/27 ou 41%) do que a mudança de tamanho do fígado e baço de anormal para normal (3/13 ou 23%).	
		Eventos Adversos	Calafrios, reações associadas à infusão, pirexia, calor, irritabilidade, doença de pele e tecido cutâneo.	
		Mortalidade	4 pacientes morreram de complicações relacionadas a doença (dificuldade respiratória e insuficiência cardíaca).	
Horovitz et al., 2013	Transversal Intervenção Galsulfase	Função Cardíaca	N=32 Em qualquer fase do estudo, apenas 2 apresentaram exames normais, 30 pacientes com alteração valvar e 11 pacientes com hipertrofia ventricular esquerda.	Nível de Evidências: 3 Direção do Efeito: Correlação negativa significativa entre níveis de GAG urinários e idade no início do estudo.
		Nível de uGAGs	N=26; Baseline com M=553,35 mcgGAG/mg creatinina; SD=± 452,63 Baseline está muito acima dos valores normais para a idade [6 a 188 mcgGAG/mg creatinina] Pós galsulfase = 10 pacientes com níveis normais, após 15 a 41 meses (dados disponíveis de 11 pacientes). Houve correlação negativa significativa para níveis de GAG urinários e idade no início do estudo: $r = -0,46$.	
		Crescimento	N=32 pacientes - Z escore médio da altura da linha de base foi -1,76; Após uso do TRE: 12 pacientes (37,5%) permaneceram na mesma curva de crescimento, 3 (9,4%) foram para uma curva de percentil acima e 17 (53%) caíram abaixo de sua curva de percentil original.	
		Estudo do sono	N=12/1 com apneia obstrutiva do sono no início do estudo. 1/9 paciente piorou após uso do TRE.	
		Audição	8/11 apresentaram déficit auditivo no início do estudo. 1/3 normal e 2/3 inalterados após uso do TRE	
		Visão	9/15 com alterações da córnea.	

RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

		Outros	Dos 6 pacientes submetidos a RM: 4 tinham compressão da medula espinhal e 2 pacientes alteração em T2. Dois deles apresentaram sinais após o acompanhamento.	
		Efeitos Adversos	N=34 Total de 3.325 infusões de galsulfase com 21 efeitos adversos relatados: 4 eventos leves- aumento da pressão arterial, taquicardia, erupção cutânea e náusea; 1 recém-nascido com pirexia com cianose	
		Mortalidade	1 morte aos 6 anos de idade por hipertensão pulmonar, não relacionada ao tratamento (paciente perdeu 22% das infusões programadas devido a distância do local para ser tratado).	
Schumacker et al., 2008	Série de Casos Galsulfase X Sem Tratamento	Espessura do complexo retina trato uveal	N=35 Tempo de observação em média de 3,5 anos [1 a 9 anos] N= 14 ; Grupo Galsulfase: Medição Inicial – 2,7 mm; última medição pós TRE- 2,6mm N= 11 ; Grupo sem tratamento: Medição Inicial – 2,65mm última medição - 2,6mm	Nível de Evidências: 3 Direção do Efeito: Não houve alterações características ultrassonográficas do globo ou nervo óptico.

Legenda: X=Versus; 12MWT= Teste de caminhada 12 minutos; 6MWT= Teste de caminhada 6 minutos; 3MSC= Subida de escada de 3 minutos; TRE= Terapia de reposição enzimática; Pré M= Média antes do início do tratamento; Pós M= Média após o uso da galsulfase; N= tamanho da amostra; DM= Diferença de média; M= Média; SD= Desvio Padrão; Md= Mediana; HR= Razão de Risco; uGAGs=Glicosaminoglicanos na urina; FVC=Capacidade vital forçada; MVV= Ventilação voluntária máxima; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; L= Litros; L/min= Litros por minuto; EA= Efeito adverso; PVC MPS VI=Programa de Vigilância Clínica de

Mucopolissacaridose VI; IC= Intervalo de confiança; P= significância estatística; NR= Não relatado; pns=diferença não significativa

Apêndice 4: Características do uso da galsulfase precoce e tardio entre irmãos

EVIDÊNCIAS DE NÍVEL 4		
Autor/Ano	Uso precoce da galsulfase	Uso tardio da galsulfase
<p>McGill et al., 2010</p> <p>Ribeiro et al., 2010</p> <p>Inwood et al., 2011</p> <p>Franco et al., 2016</p> <p>Pineda et al., 2016</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Atenuação dos sinais e sintomas da MPS VI <input type="checkbox"/> Características fenotípicas da face atenuada ou morfologia facial preservada <input type="checkbox"/> Movimentação articular normal ou com mínima alteração <input type="checkbox"/> Ausência de opacificação da córnea <input type="checkbox"/> Crescimento normal <input type="checkbox"/> Desenvolvimento normal <input type="checkbox"/> Audição normal <input type="checkbox"/> Ausência de otite média <input type="checkbox"/> Ausência de hepatoesplenomegalia <input type="checkbox"/> Válvulas cardíacas normais <input type="checkbox"/> Progressão mais lenta de doença valvar cardíaca 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Sinais e sintomas típicos da MPS VI <input type="checkbox"/> Características faciais típicas da MPS VI <input type="checkbox"/> Presença de opacificação da córnea <input type="checkbox"/> Alteração do crescimento <input type="checkbox"/> Alteração do desenvolvimento <input type="checkbox"/> Frequentes infecções respiratórias <input type="checkbox"/> Viscomegalia <input type="checkbox"/> Comprometimento das articulações <input type="checkbox"/>

Apêndice 5: Resultados dos desfechos avaliados da revisão sistemática

Autor, Ano	Tipo de Estudo	Intervenção X Controle	Desfechos	Número de eventos ou Média por grupo	Tamanho do efeito (IC 95%)	Nível de evidência 2
Brunelli et al 2021	RS de ECR	Galsulfase X Placebo	<input type="checkbox"/> Teste de caminhada 12 minutos - 12MWT	DM=92; SE=40,8163 com 19 pacientes em cada grupo	DM= 92,00 metros [12,00 a 172,00]; P=0,03	Direção do efeito: significativo a favor do Galsulfase
			<input type="checkbox"/> Teste de caminhada 6 minutos - 6MWT	DM=53; SE=18.8776 com 19 pacientes em cada grupo	DM= 53,00 metros [16,00 a 90,00]; P=0,005	Direção do efeito: Significativo a favor do Galsulfase
			<input type="checkbox"/> Subida de Escada de 3 minutos - 3MSCT	DM=5,7 SE= 2,5918 com 19 pacientes em cada grupo	DM=5,70 degraus [0,10 a 11,50]; P = 0,062	Direção do efeito: Não significativo a favor do Galsulfase
			<input type="checkbox"/> Nível de excreção de glicosaminoglicanos (GAGs) na urina	DM=-227,00 SE=18.8775	DM=-227,00 µg mg crea inina 95% IC [-264,00 a -190,00]; P=0,00001	Direção do efeito: Significativo a favor do Galsulfase
			<input type="checkbox"/> Função pulmonar - FVC	Galsulfase M=-0,02 SD=±0,13 N=19; Placebo M=-0,01 SD=±0,08; N=18	DM= -0,01; 95% IC [-0.08 a 0,06]; P=0,78	Direção do efeito: Sem diferenças significativas
			<input type="checkbox"/> Função pulmonar - MVV	Galsulfase M=2,1 SD=±6,3; N=15; Placebo M=-0,01 SD=±0,08; N=17	DM=1,90; 95%IC [-2,05 a 5.85]; P=0,35	Direção do efeito: Sem diferenças significativas

		<input type="checkbox"/> Função Cardíaca	NR	NR	NR
		<input type="checkbox"/> Morte	Galsulfase 0/19 versus placebo - 0/19	Não estimado	Nenhum evento ocorreu
		<input type="checkbox"/> EA relacionado a droga	Galsulfase11/19 versus 6/20 Placebo	RR= 1,93; 95%IC [0,89 a 4,17]	Direção do efeito: Sem diferenças significativas
		<input type="checkbox"/> EA sério	Galsulfase3/19 versus 4/20 Placebo	RR= 0,79; 95%IC [0,20 a 3,07]	Direção do efeito: Sem diferenças significativas
		<input type="checkbox"/> EA grave	Galsulfase4/19 versus 4/20 Placebo	RR= 1,05; 95%IC [0,31 a 3,62]	
		<input type="checkbox"/> EA durante a infusão	Galsulfase11/19 versus 8/20 Placebo	RR=1,45; 95%IC [0,75 a 2,80]	
		<input type="checkbox"/> EA relacionado a droga durante infusão	Galsulfase10/19 versus 4/20 Placebo	RR=2,63; 95%IC [0,99 a 6,98]	

Legenda: X=Versus; 12MWT= Teste de caminhada 12 minutos; 6MWT= Teste de caminhada 6 minutos; 3MSC= Subida de escada de 3 minutos; TRE= Terapia de reposição enzimática; N= tamanho da amostra; DM= Diferença de média; M= Média; SD= Desvio Padrão; M_d= Mediana; GAGs=Glicosaminoglicanos; FVC=Capacidade vital forçada; MVV= Ventilação voluntária máxima; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo;; EA= Efeito adverso; RR= Risco relativo; IC= Intervalo de confiança; P= significância estatística; NR= Não relatado

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 2022

Foram resgatadas todas as informações disponíveis do medicamento galsulfase na SABEIS, de acordo com o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP): 06.04.24.008-2 - galsulfase 1 mg/ml solução injetável (por frasco-ampola de 5 ml), que estavam vinculados à mucopolissacaridose tipo VI, 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 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 412 - Galsulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo VI 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 VI, 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 galsulfase para mucopolissacaridose tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy)

A galsulfase para mucopolissacaridose tipo VI foi incorporado ao SUS por meio da Portaria SCTIE/MS nº 83, 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 galsulfase 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 VI foi publicado em 5 de dezembro de 2019 por meio da Portaria Conjunta SCTIE/SAES/MS nº 20. Em 22 de outubro de 2020 foi publicada a Portaria SAES/MS nº 1.020, que incluiu o procedimento da galsulfase na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS, permitindo, enfim, sua dispensação para mucopolissacaridose tipo VI. Entretanto, o primeiro registro de utilização do medicamento ocorreu em janeiro de 2021.

Indivíduos em uso de galsulfase para mucopolissacaridose tipo VI no SUS

A galsulfase para mucopolissacaridose tipo VI no SUS foi implementada em janeiro de 2021. No primeiro mês, foram atendidos apenas 6 usuários e dispensados 75 frascos-ampolas do medicamento. Essa quantidade aumentou progressivamente nos meses seguintes e em novembro de 2021, dado mais recente disponível, havia 147 indivíduos com tratamento ativo e 3.733 frascos-ampolas ofertados, como pode ser visualizado na tabela 1.

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

MÊS	QUANTIDADE DE USUÁRIOS	QUANTIDADE APROVADA DO MEDICAMENTO
Janeiro	6	75
Fevereiro	23	503
Março	43	1.015
Abril	69	1.517

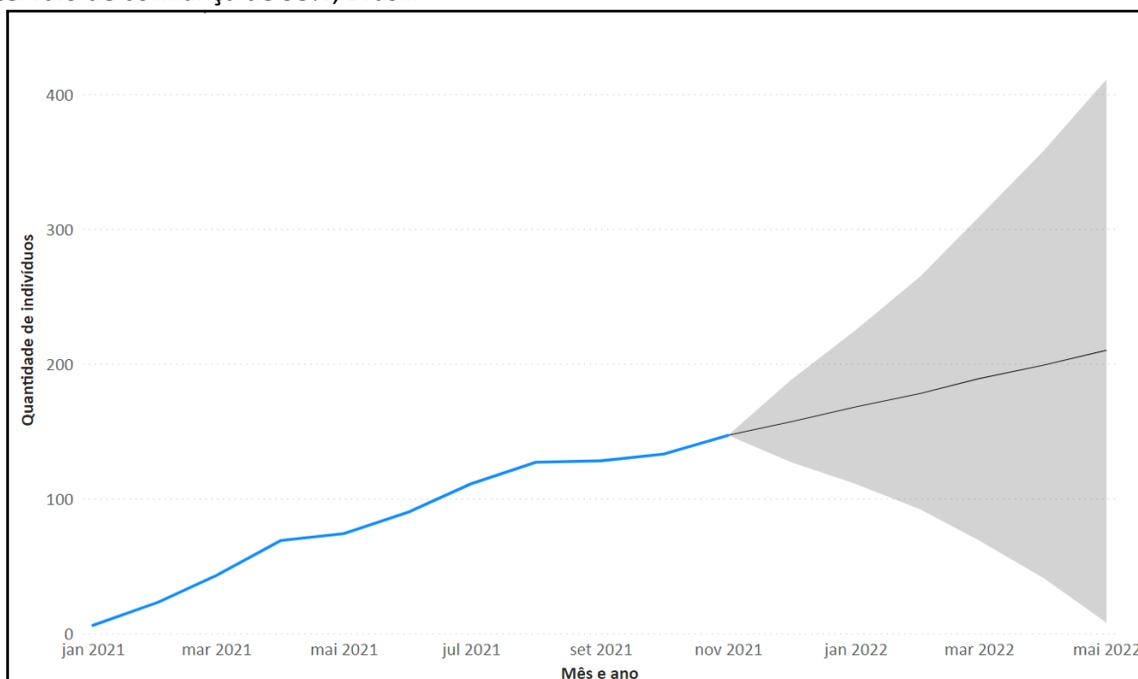
RELATÓRIO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Maio	74	1.666
Junho	90	2.260
Julho	111	2.691
Agosto	127	2.978
Setembro	128	2.975
Outubro	133	3.148
Novembro	147	3.733

Fonte: SABEIS, 2021

Com base na quantidade de usuários e de medicamentos aprovados, foi feita a predição para os próximos meses. Observou-se tendência crescente na quantidade de indivíduos, porém o dado apresentou alta imprecisão, por isso só foi projetado os próximos 6 meses (figura 1 e tabela 2). Em relação a quantidade de medicamento aprovados, foi realizada uma projeção de 13 meses, a fim de obter os dados referente a dois anos de uso do medicamento. Esse também apresentou tendência crescente, com maior precisão. Estima-se que em dezembro de 2022 a quantidade de medicamentos aprovados seja 8.287 (IC_{95%} 7.084; 9.490 (figura 2 e tabela 3).

Figura 1. Quantidade de indivíduos no SUS em uso de galsulfase para mucopolissacaridose tipo VI, desde a implementação, em janeiro, até novembro de 2021, e projeção de 6 meses, considerando o intervalo de confiança de 95%, Brasil.

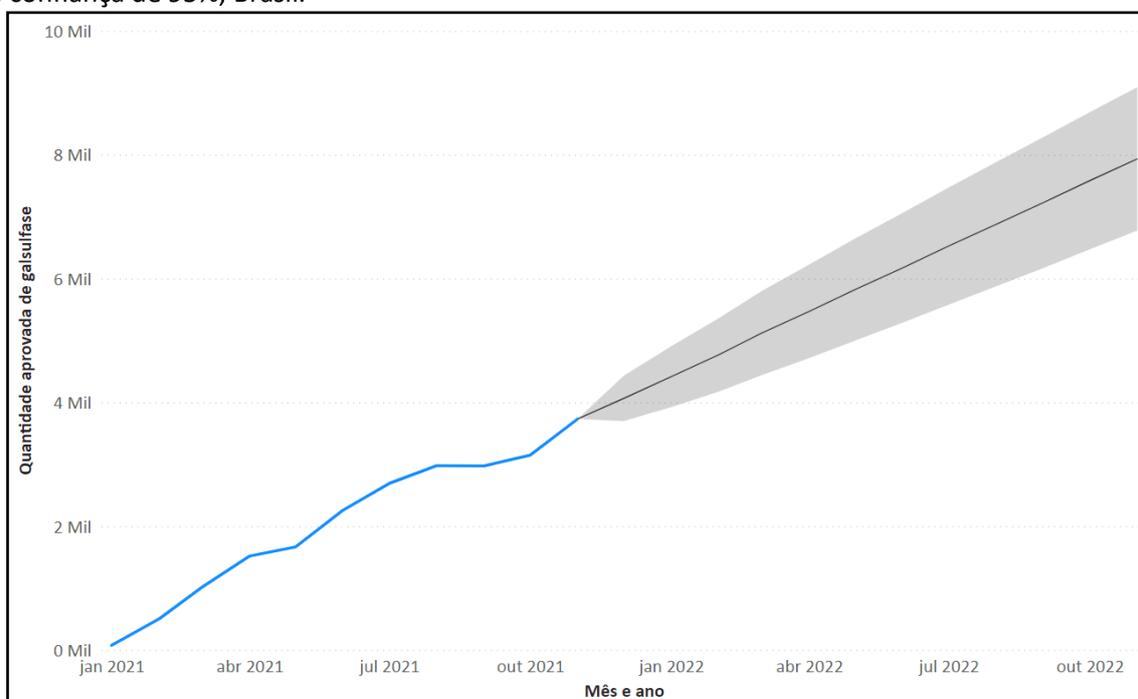


Fonte: SABEIS, 2021

Tabela 2. Projeção de 6 meses da quantidade de indivíduos usuários de galsulfase para mucopolissacaridose tipo VI no SUS, considerando o intervalo de confiança de 95%.

MÊS	PROJEÇÃO	INTERVALO DE CONFIANÇA 95%
2021		
Dezembro	157	127; 188
2022		
Janeiro	168	111; 225
Fevereiro	178	92; 265
Março	189	69; 309
Abril	199	41; 358
Maió	210	8; 411

Figura 2. Quantidade aprovada de galsulfase para mucopolissacaridose tipo VI, desde a implementação, em janeiro, até novembro de 2021, e projeção de 13 meses, considerando o intervalo de confiança de 95%, Brasil.



Fonte: SABEIS, 2021

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

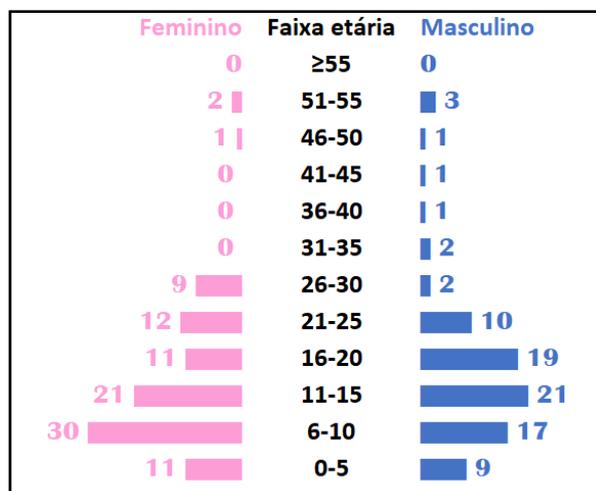
MÊS	PROJEÇÃO	INTERVALO DE CONFIANÇA 95%
2021		
Dezembro	4.064	3.698; 4.429
2022		
Janeiro	4.416	3.924; 4.907
Fevereiro	4.768	4.176; 5.359
Março	5.120	4.442; 5.797
Abril	5.471	4.718; 6.225

Maio	5.823	5.001; 6.646
Junho	6.175	5.289; 7.062
Julho	6.527	5.581; 7.473
Agosto	6.879	5.876; 7.882
Setembro	7.231	6.175; 8.287
Outubro	7.583	6.476; 8.690
Novembro	7.935	6.779; 9.091
Dezembro	8.287	7.084; 9.490

No período avaliado, de fevereiro a novembro de 2021, houve 183 indivíduos que utilizaram o medicamento, destes, 147 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 galsulfase para mucopolissacaridose tipo VI por sexo, segundo a faixa etária. Apesar da pequena diferença, observou-se maior frequência de pacientes do sexo feminino (53%). No sexo feminino a maior prevalência foi entre 6 e 10 anos (30 indivíduos) e no sexo masculino entre 11 e 15 anos (21 indivíduos). A média de idade dos indivíduos foi 15,3 anos ($\pm 10,2$). A idade mínima registrada foi 0 anos e a máxima de 51 anos.

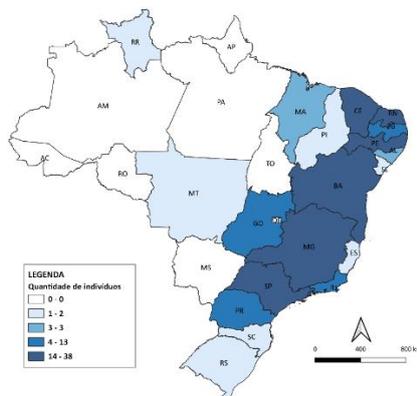
Figura 3. Distribuição de indivíduos em uso da galsulfase para mucopolissacaridose tipo VI por sexo, segundo a faixa etária, desde a implementação, em janeiro, até novembro de 2021, no SUS, Brasil.



Fonte: SABEIS, 2021

Foram identificados registros de dispensação do medicamento em 20, das 27 Unidades Federativas. Pernambuco foi o que apresentou a maior quantidade, com registro de 33 indivíduos (figura 04). Houve predomínio de municípios com Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) médio e alto (ambos com registro de 47 municípios) (tabela 4).

Figura 4. Quantidade de indivíduos em uso de galsulfase para mucopolissacaridose tipo VI no SUS por Unidade Federativa, desde a implementação, em janeiro, até novembro de 2021 no Brasil.



Fonte: SABEIS, 2021

Tabela 4. Quantidade de cidades com o registro de pelo menos um indivíduo residente em uso de galsulfase para mucopolissacaridose tipo VI pelo SUS, por categorias do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM), desde a implementação, em janeiro, até novembro de 2021, no Brasil.

IDHM	QUANTIDADE DE CIDADES
Muito baixo	0
Baixo	7
Médio	47
Alto	47
Muito alto	9
Total	110

Fonte: SABEIS, 2021

Impacto orçamentário galsulfase para mucopolissacaridose tipo VI no SUS

A estimativa do impacto orçamentário da galsulfase para análise de incorporação, disponível no relatório técnico no 412, foi realizada através de modelo dinâmico, de estados transicionais (tabela 5). 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 6 e 7).

O preço proposto pelo demandante para a incorporação foi R\$ 5.376,65, entretanto na consulta pública, a empresa fabricante encaminhou à Conitec uma nova proposta de preço, de R\$ 3.986,60, o que representa uma redução de aproximadamente 25% do preço proposto 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 1mg 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, o qual foi baseado no peso médio no estudo ASB-03-05. Desta forma, foi estimado que cada usuário iria utilizar em média 5 ampolas semanais da galsulfase, com um custo anual de R\$ 239.196,00 (tabela 6).

Tabela 5. Estimativa do impacto orçamentário da galsulfase no SUS para indivíduos com mucopolissacaridose tipo VI, no Brasil.

ANO	2019	2020	2021	2022	2023
Custo do tratamento padrão (R\$)*	94.529	70.140	34.665	14.912	6.219
Custo do tratamento com galsulfase (R\$)*	255.886.583	246.121.798	213.418.970	168.081.142	121.393.600
Impacto orçamentário (R\$)*	255.792.054	246.051.658	213.384.315	168.066.229	121.387.381

* Calculado com o preço anterior a proposta de redução de 25%, R\$ 5.376,65

Fonte: Relatório Técnico nº 412 - Galsulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo VI

Tabela 6. Composição da estimativa dos custos da galsulfase.

ATRIBUTOS	VALORES
Preço proposto pelo demandante na consulta pública *	R\$ 3.986,60
Peso médio do paciente**	22,65 Kg
Quantidade média de ampola da galsulfase por indivíduo (semanal)***	5 ampolas
Custo por indivíduo (semanal)***	R\$ 19.933,00
Custo por indivíduo (anual)***	R\$ 239.196,00

* Relatório Técnico nº 412 - Galsulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo VI

**Dado do dossiê elaborado pela BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

*** Calculado com base na dose recomendada no Relatório Técnico nº 412 - Galsulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo VI

Fonte: Relatório Técnico nº 412 - Galsulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo VI; Dossiê elaborado pela BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

A estimativa da população que teriam acesso ao tratamento galsulfase, 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 183 usuários para propor tratamento no primeiro ano. A partir desse número, foi acrescida a incidência estimada da mucopolissacaridose VI, de 1 caso para 215.000 nascidos vivos, gerando uma estimativa de 12 a 13 novos casos por ano, nos anos subsequentes. Desses pacientes foi aplicada uma taxa de mortalidade por ano, a qual variou de 10 a 34 %. Assim o impacto orçamentário estimado foi R\$ 43.772.868,00 no primeiro ano, 2019, (Tabela 7).

Tabela 7. Estimativa do impacto orçamentário da galsulfase no SUS para indivíduos com mucopolissacaridose tipo VI, no momento da incorporação, no Brasil.

ATRIBUTOS	2019	2020	2021	2022	2023
Estimativa de indivíduos	183	176	153	120	87
Quantidade estimada de ampolas anual	10.980	10.560	9.180	7.200	5.220
Preço proposto pelo demandante (R\$)	3.986,60	3.986,60	3.986,60	3.986,60	3.986,60
Impacto orçamentário (R\$)	43.772.868,00	42.098.496,00	36.596.988,00	28.703.520,00	20.810.052,00

Fonte: Relatório Técnico nº 412 - Galsulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo VI; 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\$ 4.293,57, de acordo com o Banco de Preço em Saúde, preço superior ao proposto na consulta pública, que foi R\$ 3.986,60.

Conforme relatório do SISMAT, extraído em 17 de novembro de 2021 pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos – DAF/SCTIE/MS, constam 107 pacientes atendidos por demandas judiciais do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF.

Dessa forma, o impacto orçamentário, desconsiderando as demandas judiciais, foi R\$ 96.867.232,77 no período avaliado, de janeiro a novembro de 2021 (tabela 6). Apesar dos dados não completarem um ano de análise, observa-se que a quantidade de usuários observados foi maior ao esperado para 2021, respectivamente 183 usuários e 153 (tabela 7 e 8).

Tabela 8. Impacto orçamentário observado da galsulfase no SUS para indivíduos com mucopolissacaridose tipo VI, entre janeiro e novembro de 2021, no Brasil.

ATRIBUTOS	VALORES
Quantidade de indivíduos atendidos no período	183
Quantidade aprovada	22.561
Preço do medicamento (R\$)	4.293,57
Impacto orçamentário (R\$)	96.867.232,77

Fonte: SABELS 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 22.654 ampolas (IC_{95%} 22.619; 22.689) quantidade superior ao estimado, de 10.980 ampolas. Conseqüentemente o impacto orçamentário estimado foi superior ao previsto pela, respectivamente R\$ 97.266.534,78 (IC_{95%} 97.116.259,83; 97.416.809,73) e R\$ 43.772.868,00 (tabela 5 e 7).

Ao comparar a quantidade de ampolas em 2022, observa-se que a estimativa era reduzir a quantidade aprovada, mas a predição apresentou tendência crescente. Conseqüentemente o impacto orçamentário previsto foi superior ao estimado no relatório de incorporação (tabela 5 e 7).

Tabela 9. Impacto orçamentário estimado com base na quantidade aprovada observada da galsulfase no SUS para indivíduos com mucopolissacaridose tipo VI, entre janeiro e novembro de 2021, no Brasil.

ATRIBUTOS	2021*		2022	
	VALORES	IC _{95%}	VALORES	IC _{95%}
Quantidade aprovada	22.654	22.619; 22.689	76.215	65.521; 86.909
Impacto orçamentário (R\$)*	97.266.534,78	97.116.259,83; 97.416.809,73	327.234.437,55	281.318.999,97; 373.149.875,13

*Calculado com o preço da última compra (R\$ 4.293,57).

Fonte: SABEIS e Banco de Preço em Saúde

ANEXO 3 - Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI).

Utilizaram-se os termos “*mucopolysaccharidosis VI*”; “*mps VI*” e “*maroteaux-lamy syndrome*” no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: “*Current Development Status (Indication (Maroteaux-Lamy syndrome))*”.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas. 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.

As buscas realizadas não apontaram medicamentos em fase 3 ou 4 de pesquisa clínica para a indicação. Entretanto, verificou-se que o medicamento **Odiparcil** (IVA-336) do laboratório Inventiva está em fase 2a de pesquisa clínica (o estudo de código NCT03370653 foi concluído em 2011, contudo, até a última atualização desta seção, não foram encontrados resultados publicados¹). O medicamento é administrado por via **oral** e atua ligando-se a enzima galactosil transferase I, reduzindo a produção de Glicosaminoglicanas (GAGs) e aliviando os sintomas da doença. Odiparcil recebeu designação de droga órfã para a MPS VI nas agências FDA e EMA em agosto de 2017.

Além disso, verificou-se que o medicamento **Lysosan™** (*Pentosan polysulfate sodium*) do laboratório Plexcera está em fase 1/2 de pesquisa clínica no Japão² (estudo em andamento). O medicamento é administrado por via **subcutânea** e atua como inibidor do ligante TNF alfa. *Pentosan polysulfate sodium* recebeu designação de droga órfã para a MPS VI no FDA em janeiro de 2015 e na EMA em 2020.

Por fim, também foi identificado outro medicamento que recebeu designação de droga órfã pelo FDA em março de 2011, o **AAV2/8.TBG.hARSB** (*adeno associated viral vector (AAV) 2/8 vector encoding human enzyme arylsulfatase B (hARSB)*), do laboratório Regenxbio. O medicamento é

¹<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03370653?type=Intr&cond=Mucopolysaccharidosis+VI&draw=2&rank=2>

² <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163114>

administrado por via **intravenosa** e é um modulador da enzima arilsulfatase B. Encontra-se em fase 1/2 (NCT03173521) de pesquisa clínica em andamento, com previsão de conclusão para 2025.

Assim, apesar de não haver medicamentos no horizonte tecnológico próximo considerado nesta análise para o tratamento de Mucopolissacaridose tipo VI, há três tecnologias em fase 1 e 2 de pesquisa clínica para essa doença e que receberam designação de droga órfã para a indicação na EMA e/ou FDA .

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.

Atualizado em: 28/12/2021.

ANEXO 4 – Estudo de Situação Patentária

1. 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: “*galsulfase*” or “*naglzyme*”. Utilizando a guia Patentes, a busca foi feita a partir da seleção da opção “*indication*” onde foi inserida o filtro “*maroteaux-Lamy syndrome and mucopolysaccharidosis*”. 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*.

2. 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.

Vale destacar algumas informações relacionadas a patente vigente: a patente **PI0316039**, de titularidade da Biomarin Pharmaceutical Inc. (US), versa sobre “*Precursor de n-acetilgalactosamina-4-sulfatase, métodos de tratamento usando a enzima e métodos para produção e purificação da enzima*”, foi depositada em 07/11/2003 e tem vigência prevista até 07/11/2023. A dita patente apresenta em seu documento 74 reivindicações, destacando-se as reivindicações: **64** que relata “*Um método para tratamento de mucopolissacaridose VI (MPS VI) compreendendo a etapa de administrar, a um sujeito humano necessitando de um tal tratamento, uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo N-acetilgalactosamina-4-sulfatase humana recombinante (rhASB)*” e **74** que descreve o “*Uso de N-acetilgalactosamina-4-sulfatase humana recombinante (rhASB) na preparação de um medicamento para tratar um humano sofrendo de mucopolissacaridose VI.*” O pedido

BR112015006875 segue em análise pelo trâmite convencional do INPI aguardado o cumprimento de exigências.

Ademais, foi identificado 1(um) produto (Naglazyme) registrado na ANVISA cujo princípio ativo é o Galsulfase, concedido para a empresa Biomarin Brasil Farmacêutica LTDA (CNPJ: 08.002.360/0001-34), com a situação válida e vencimento previsto para 02/2029.

Quadro 1. Busca realizada via *Cortellis Intelligence* para a galsulfase.

Nº da Patente INPI	Título	Titular	Data do depósito no INPI	Situação atual		ADI 5529
				Status	Vigência	
BRPI0316039	Precursor de n-acetilgalactosamina-4-sulfatase, métodos de tratamento usando a enzima e métodos para produção e purificação da enzima	Biomarin Pharmaceutical Inc. (US)	07/11/2003	Vigente	07/11/2023	(foi atingida pela ADI, mas continua vigente - expirará em 20 anos contados da data do depósito)
BR112015006875	Método para diagnosticar um indivíduo	Biomarin Pharmaceutical Inc. (US)	26/09/2013	Em análise	se concedida, expirará em 20 anos contados da data do depósito – Previsto para 26/09/2033.	Não se aplica



RELATÓRIO DE **MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS**

DISQUE
SAÚDE
136

SUS+

MINISTÉRIO DA
SAÚDE