

Idursulfase como terapia de
reposição enzimática na
mucopolissacaridose tipo II

Julho/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



SUMÁRIO

1. Resumo Executivo.....	3
2. A Doença.....	5
3. Epidemiologia	6
4. Tecnologia.....	7
5. Revisão da literatura.....	9
6. Resultados	11
7. Considerações finais	30
8. Impacto Orçamentário	31
9. Critérios para o tratamento com idursulfase alfa	35
10. Recomendação da CONITEC	37
11. Referências Bibliográficas	38



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Idursulfase

Indicação: Mucopolissacaridose tipo II

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE/MS

Contexto: A mucopolissacaridose tipo II (MPS II), ou Síndrome de Hunter, é uma doença de herança recessiva ligada ao X, caracterizada pela atividade deficiente da iduronato-2-sulfatase (IDS). Dado seu padrão de herança, os pacientes afetados são principalmente do sexo masculino. As manifestações clínicas são heterogêneas e progressivas e, de acordo com a ocorrência de regressão neurológica, classifica-se a doença em grave ou atenuada, com amplo espectro fenotípico entre esses extremos. Estudos internacionais estimam que a incidência geral de MPS II esteja entre 1:77.000 e 110.000 nascidos vivos do sexo masculino ou 1:156.000 recém-nascidos vivos (masculino e feminino).

Pergunta: O uso da idursulfase como TRE em pacientes com MPS tipo II é eficaz e seguro na melhora clínica e da qualidade de vida dos pacientes?

Evidências científicas: As evidências disponíveis na literatura sobre a TRE com idursulfase alfa no tratamento da MPS II são escassas e em sua maioria de baixa qualidade para os desfechos de maior relevância, de acordo com a classificação GRADE; a evidência favorável para efeitos adversos é a única exceção (alta qualidade). Se considerados os desfechos de menor relevância, parece haver redução da hepatoesplenomegalia e na excreção dos GAGs urinários, e aumento da distância percorrida no teste da caminhada dos 6 minutos (TC6M). Segundo a única metanálise publicada sobre o assunto, há efeitos positivos em desfechos de menor relevância: distância percorrida no TC6M e na capacidade vital forçada (absoluta e %), não considerados clinicamente significativos para ambos. A maioria dos estudos não incluiu pacientes com sintomas neurológicos (fenótipo grave), e a média da mediana de idade dos pacientes incluídos foi de 13,5 anos. Ainda é desconhecida a idade ótima para o início do tratamento, mas sugere-se que o início precoce da TRE (primeiros meses de vida) tenha benefício adicional. Em relação à preferência da sociedade, ela é a favor da incorporação desse tratamento ao SUS, também pela ausência de alternativa de



tratamento. Não existem estudos que avaliaram outras estratégias terapêuticas, como a fisioterapia, para esses pacientes.

Recomendação da CONITEC: A CONITEC em sua 56ª reunião ordinária realizada nos dias 7 e 8 de julho de 2017, recomendou preliminarmente a incorporação no SUS da idursulfase para reposição enzimática em pacientes com mucopolissacaridose tipo II conforme os critérios para tratamento descritos acima. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação.



2. A DOENÇA

A mucopolissacaridose tipo II (MPS II), ou Síndrome de Hunter, é uma doença de herança recessiva ligada ao X, caracterizada pela atividade deficiente da iduronato-2-sulfatase (IDS). Essa enzima catalisa o primeiro passo da degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs) dermatan sulfato e heparan sulfato e sua deficiência leva ao acúmulo de GAGs nos tecidos e aumento da sua excreção urinária (1).

Dado seu padrão de herança, os pacientes afetados são principalmente do sexo masculino, sendo as mulheres heterozigotas geralmente clinicamente assintomáticas (1-3). As manifestações clínicas são heterogêneas e progressivas e, de acordo com a ocorrência de regressão neurológica, classifica-se a doença em grave ou atenuada, com amplo espectro fenotípico entre esses extremos (4). As manifestações comuns incluem *fácies* típica, obstrução de vias aéreas superiores, regurgitação valvular cardíaca, doença pulmonar restritiva, hepatoesplenomegalia, hérnias, contraturas articulares, irritabilidade, síndrome da apneia obstrutiva do sono e redução da qualidade de vida. Achados adicionais incluem baixa estatura, macrocefalia com ou sem hidrocefalia comunicante, macroglossia, perda auditiva e síndrome do túnel do carpo (4). Na forma grave, as manifestações iniciam por volta dos dois anos de idade, progredindo para sintomas somáticos e deficiência cognitiva durante a infância; já os pacientes com a forma atenuada apresentam os primeiros sintomas na infância tardia, com progressão da doença somática mais lenta e branda, pouca ou nenhuma deficiência cognitiva (4, 5). O óbito acontece em média na segunda década de vida nas formas mais graves, mas alguns indivíduos podem sobreviver até a 4ª ou 5ª décadas (4).

Não existe tratamento curativo para a MPS II. O manejo clínico dos pacientes envolve equipe multidisciplinar e inclui intervenções realizadas em nível de fenótipo (como cirurgias) ou específicas, através do transplante de células troncas hematopoiéticas (TCTH) ou da terapia de reposição enzimática (TRE) intravenosa (IV) (6, 7). Outras estratégias, tais como uso de TRE intratecal e terapia gênica, estão ainda em fase de desenvolvimento (8, 9).



3. EPIDEMIOLOGIA

Estudos internacionais estimam que a incidência geral de MPS II esteja entre 1:77.000 e 110.000 nascidos vivos do sexo masculino (10, 11) ou 1:156.000 recém-nascidos vivos (masculino e feminino) (11). Um estudo realizado em Taiwan, entre 1984 e 2004, encontrou uma incidência maior do que estudos realizados na população ocidental: aproximadamente 1:93.500 recém-nascidos vivos (12). Além disso, na Ásia a MPS II é a forma de MPS mais comum, somando >50% dos casos no Japão (13). A prevalência de MPS II foi estimada em 1:136.000 recém-nascidos vivos, por um estudo australiano que avaliou o diagnóstico pré e pós-natal de doenças lisossômicas na Austrália (14). Não foram localizados dados sobre a prevalência na população geral. O fenótipo grave (com grave envolvimento do sistema nervoso central e regressão neurológica) pode ser cerca de duas vezes mais prevalente que a forma atenuada da doença, embora a prevalência exata seja desconhecida (15); estima-se que alguma forma de envolvimento neurológico esteja presente em até 84% dos pacientes (16).

No Brasil não há estudos avaliando a incidência ou prevalência da MPS II. Entretanto, é interessante observar que a maioria dos diagnósticos dessa doença no país é realizada no Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo (LEIM) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), através das atividades da Rede MPS Brasil, um projeto que integra diversos centros brasileiros e que visa à promoção do diagnóstico e do tratamento das MPS no Brasil. O Centro Coordenador da Rede (Serviço de Genética Médica/HCPA; Departamento de Genética/UFRGS) recebe, desde 2004, amostras de pacientes brasileiros com suspeita de MPS oriundas de todo o país. Os dados da Rede MPS Brasil indicam que a MPS II seria o tipo de MPS mais frequente em nosso país, com cerca de 220 diagnósticos em pacientes masculinos entre 1994 e 2012 (17). Além disso, atualmente 229 pacientes com MPS II estão cadastrados pelo Instituto Vidas Raras, organização não governamental formada por pais e pacientes com MPS (Regina Prospero, Presidente do Instituto, comunicação pessoal, 2016). Considerando que, em 2015, o Brasil teve 3.017.668 nascidos vivos (DATASUS), que a incidência aproximada da doença é de 1:156.000 recém-nascidos vivos, esperaríamos o nascimento de cerca de 19 pacientes brasileiros com MPS II por ano. Como o fenótipo grave



é cerca de duas vezes mais prevalente, teríamos, por ano, cerca de 13 novos pacientes com fenótipo grave e 6 pacientes com fenótipo atenuado.

Como a doença é recessiva ligada ao X, na literatura são relatados menos de 20 casos de pacientes femininas com MPS II (18-28). Também devido ao padrão de herança, a chance de um novo filho (sexo masculino), do mesmo casal, apresentar MPS II é de 50% se a mãe for heterozigota. Cerca de um terço dos casos acontece mutação nova (ou seja, a mãe não é heterozigota) com chance virtualmente nula de recorrência familiar. Assim é importante que a família dos pacientes com MPS II receba adequado aconselhamento genético.

4. TECNOLOGIA

A idursulfase alfa (Elaprase®) é uma forma recombinante da IDS produzida pela *Shire Human Genetic Therapies, Inc.* (Cambridge, MA, EUA) através de técnicas de engenharia genética utilizando a linhagem celular derivada de fibrossarcoma (HT-1080) que produz uma proteína glicosilada análoga à IDS humana nativa (29).

A idursulfase alfa é administrada por infusão IV na dose de 0,5 mg/kg uma vez por semana e deve ser diluída em 100 mL de cloreto de sódio a 0,9% e administrada durante 1-3 h. Recomenda-se o uso de um dispositivo de infusão com um filtro de 0,2 µm (30). A taxa de infusão inicial deve ser 8 mL/h nos primeiros 15 minutos, que pode então ser aumentada de 8 mL/h a cada 15 minutos, se bem tolerado, até um máximo taxa de 100 mL/h. Se a taxa for reduzida, o tempo de infusão não deve exceder 8 h devido à falta de conservantes no produto (31). A administração de medicamentos antitérmicos e anti-histamínicos antes das infusões (pré-medicação) não é rotina, sendo utilizada somente para prevenção de recorrência de reações à infusão (Elaprase®, bula do medicamento) (30).

A idursulfase alfa é o único tratamento específico para MPS II aprovado pela ANVISA. Entretanto, é desconhecida a percentagem de pacientes brasileiros que são tratados com este medicamento. Há relato de cerca de 90 pacientes estarem recebendo esse medicamento, por determinação judicial, em 2011, sendo o custo estimado para o tratamento de 68 pacientes por quatro anos de R\$ 86.985.457 (32).



A idursulfase alfa é financiada pelo sistema de saúde público da Austrália sob um programa especial para tratamento de doenças muito raras, o “Life Saving Drugs Program” (33). No Canadá, a primeira decisão, em 2009, foi de não incorporar o medicamento (34), entretanto, o *Drugs for Rare Diseases Working Group* desenvolveu um algoritmo que permitiu o financiamento público em Ontario no ano de 2012 (35). Já na Escócia, foi negada a incorporação desse medicamento pelo sistema público, devido à falta de evidência quanto à significância clínica dos seus efeitos (36). No entanto, mesmo sem a recomendação do sistema de saúde pública, houve a incorporação no Reino Unido de medicamentos para doenças lisossômicas desde 2013/2014 (37).

4.1 Tecnologias alternativas

O TCTH é a única alternativa existente. Além disso, existe uma nova enzima recombinante – idursulfase beta – que está em fase experimental.

A idursulfase beta, assim como a idursulfase alfa, é uma forma recombinante da iduronato-2-sulfatase produzida pela empresa *Green Cross Corporation* (Yongin, Coreia do Sul) através de técnicas de engenharia genética em células de ovário de hamster chinês (38). O primeiro estudo fase I/II foi publicado em 2013, entretanto esta enzima não está aprovada pelo FDA, EMA e ANVISA.

O TCTH é associado à morbimortalidade, tais como doença do enxerto *versus* hospedeiro, rejeição do enxerto e alto risco do desenvolvimento de infecções após o procedimento; mas com potencial melhora de desfechos em MPS II, apesar da escassez de dados na literatura.

4.2 Situação regulatória

A idursulfase alfa foi aprovada para tratamento da MPS II pelo FDA (em 2006), EMA (em 2005) e ANVISA (em 2008), e não está incluída na lista de medicamentos do componente especializado de assistência farmacêutica brasileiro. Não existem protocolos e diretrizes clínicas balizadas pelo Ministério da Saúde para orientação e monitorização deste tratamento.



4.3 Indicação

A idursulfase alfa está indicada para o tratamento de pacientes com a síndrome de Hunter (MPS II).

5. REVISÃO DA LITERATURA

Este parecer técnico-científico (PTC) foi elaborado com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da idursulfase alfa no tratamento da MPS II. Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, conforme Quadro 1.

População	Crianças e adultos com MPS II
Intervenção	Idursulfase alfa (monoterapia)
Comparação	Placebo
Parâmetros	Eficácia e segurança
Desfechos	De maior relevância: sobrevida, qualidade de vida, número de infecções do trato respiratório, manifestações cardiológicas, eventos adversos, crises convulsivas, doença osteoarticular e doença ocular De menor relevância: índice de apneia-hipopnéia, TC6M, capacidade funcional (CVF), capacidade funcional (NYHA), GAGs urinários, hepatomegalia, esplenomegalia, crescimento e estado nutricional, mielopatia e hidrocefalia, regressão neurológica, deficiência intelectual, distúrbios de comportamento, número de hospitalizações, número de otites, custo efetividade

Quadro 1: Pergunta estruturada para elaboração do PTC.

CVF, capacidade vital forçada, NYHA, classificação da *New York Heart Association*; GAGs, glicosaminoglicanos; TC6M, teste de caminhada de 6 minutos.

Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Embase, Lilacs e base de estudos controlados da Colaboração *Cochrane*. Além disso, a pesquisa foi suplementada com a identificação de possíveis estudos previamente registrados (www.clinicaltrials.gov). As pesquisas foram realizadas pela combinação de todos os termos MeSH (*Medline*) e palavras chaves dos títulos e textos dos ensaios clínicos mais relevantes sobre o tratamento por TRE para MPS II. A única restrição aplicada às buscas foi a data de publicação, sendo selecionados os estudos publicados até 13 de março de 2017.

As estratégias de busca utilizadas foram as seguintes:



- 1) Pubmed: ((mucopolysaccharidosis ii) OR (mucopolysaccharidosis type ii) OR (mps ii) OR (hunter syndrome) OR ("IDS protein, human")) AND ((idursulfase) OR (elastase) OR (enzyme replacement therapy) OR (recombinant human iduronate-2-sulfatase));
- 2) Embase: 'enzyme replacement'/exp OR 'iduronate 2 sulfatase'/exp AND 'hunter syndrome'
- 3) Lilacs: (tw:(terapia reposição enzimática)) AND (tw:(mucopolissacaridose tipo II))

Os critérios de inclusão dos estudos foram ensaios clínicos randomizados (ECR) nos quais a TRE fosse utilizada para o tratamento da MPS II. Caso fossem identificados menos de 5 estudos preenchendo esses critérios, incluir-se-iam estudos com menor poder: ECR abertos, EC não-randomizados (quasi-experimento), séries de casos contemporâneas (prospectivas), desde que a amostra de pacientes fosse superior a 5. Foram prontamente excluídos estudos *in vitro* ou em modelos animais, revisões não-sistemáticas, opiniões de especialistas, estudos retrospectivos ou com delineamento diverso daquele previsto nos critérios de inclusão. Todos os artigos foram revisados, e os identificados como sendo de relevância para a elaboração deste PTC, foram incluídos no texto. Os desfechos foram definidos *a priori*, conforme quadro 1, em reunião envolvendo especialistas da área e representantes de associação de pacientes. Os desfechos de maior relevância tiveram a qualidade de evidência sistematicamente avaliada, de forma independente, de acordo com o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (39, 40) por dois pesquisadores independentes. Para aqueles de menor relevância, não foi feita avaliação de acordo com o GRADE, porém foram considerados para análise da evidência os desfechos avaliados por no mínimo dois estudos incluídos no PTC, desde que as populações fossem diferentes e a análise estatística do desfecho fosse apresentada.

Pergunta: O uso da idursulfase como TRE em pacientes com MPS tipo II é eficaz e seguro na melhora clínica e da qualidade de vida dos pacientes?

6. RESULTADOS

As buscas foram realizadas até 13/3/2017, conforme resumido na Figura 1. Dezesete estudos preencheram os critérios de inclusão e estão resumidos nas tabelas 1 e 2. A tabela 3



detalha os estudos que continham informações sobre os desfechos de relevância. Somente 5/8 dos desfechos de maior relevância (manifestações cardiológicas, doença osteoarticular, crises convulsivas, doença ocular, eventos adversos) e 7/15 dos de menor relevância (capacidade funcional - CVF, antropometria, volume hepático, volume esplênico, mielopatia e hidrocefalia, regressão neurológica, excreção de GAGs urinários) foram avaliados por no mínimo dois dos estudos incluídos no PTC e foram considerados para análise da evidência. Vale observar os desfechos primários de ambos ECRs foram desfechos substitutos e de menor relevância (TC6M, CVF% e GAGs urinários). Já a análise da qualidade da evidência dos desfechos mais relevantes (GRADE) esta apresentada na tabela 4.

Dentre os estudos incluídos, quatro revisões sistemáticas foram publicadas (41-44), porém apenas uma delas incluiu outros artigos além de Muenzer *et al.* (2006) (42). O artigo de Alegria *et al.* (2013) (42) é a única metanálise disponível na literatura. Este estudo fez a revisão sistemática de cinco estudos (29, 45-48) e foi capaz de realizar metanálise de quatro desfechos: TC6M, CVF absoluta, CVF% prevista e chance de ocorrência de evento adverso relacionado à infusão, cujos resultados estão disponíveis nas respectivas sessões dos resultados.

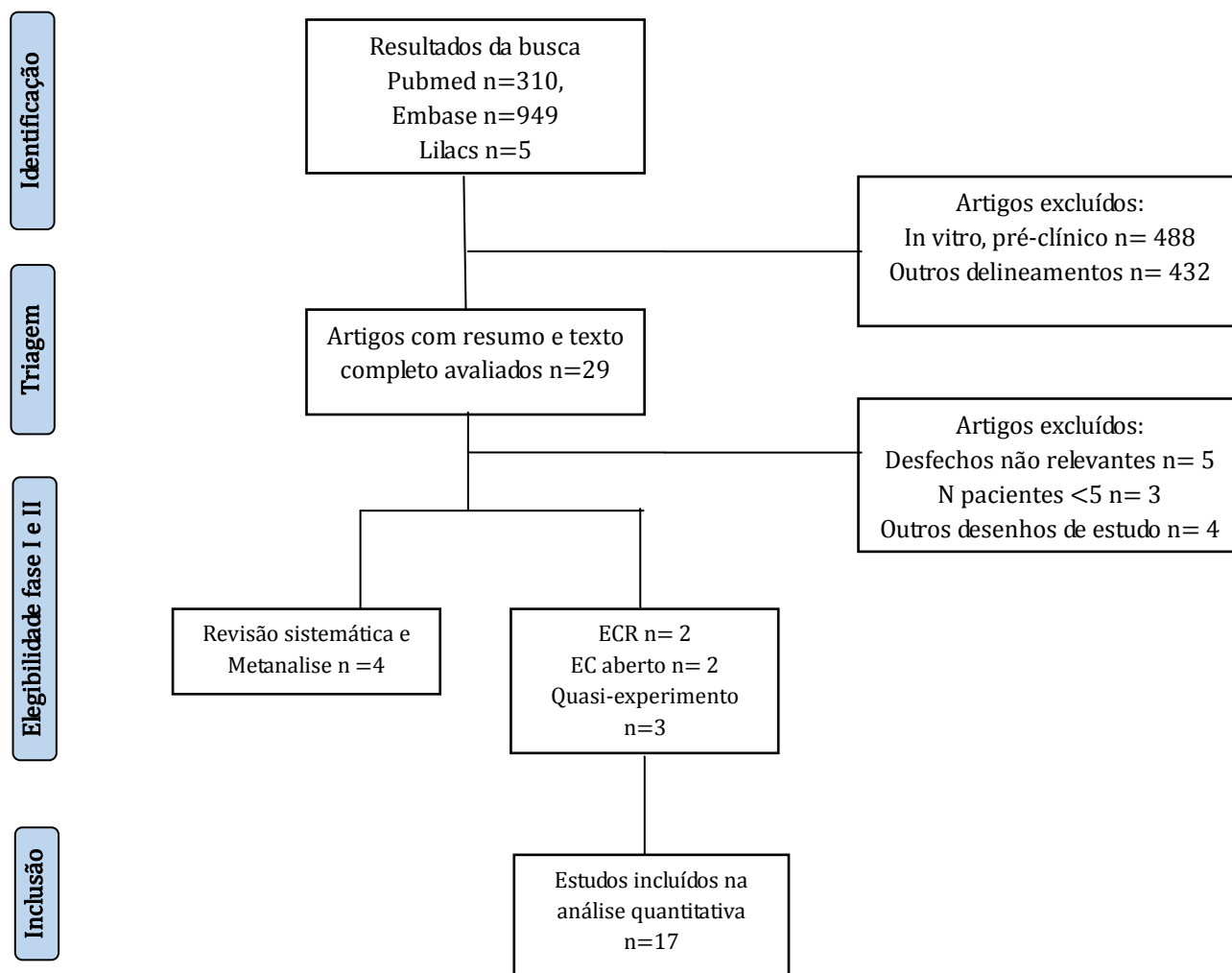


Figura 1. Terapia de reposição enzimática em mucopolissacaridose tipo II. Fluxograma da revisão sistemática da literatura



Tabela 1: Síntese das características e resultados dos estudos avaliando a TRE com idursulfase IV na MPS II

Autor	N (grave/ atenuado)	Tipo de estudo e duração	Intervenção	Duração do estudo	Idade mediana no início do estudo (Anos; amplitude)	Desfechos primários	Resultados dos desfechos primários
Muenzer <i>et al.</i> , 2006 (29)	96 (0/96)	ECR, duplo-cego, (Fase II/III)	IDS 0,5 mg/kg semanal IDS 0,5 mg/kg quinzenal Placebo	53 semanas	14 (5,4-31,0)	Variável composta CVF% e distância no TC6M	Aumento na variável composta CVF% e TC6M (IDS semanal vs placebo (p=0,0049)
Muenzer <i>et al.</i> , 2007 (45)	12 (0/12)	ECR, duplo-cego, (Fase I/II)	IDS 0,15mg/kg quinzenal IDS 0,5mg/kg quinzenal IDS 1,5mg/kg quinzenal	24 semanas	NR* (6-20)	GAGs urinários	Redução de GAGs urinários (p=0,0007)
Okuyama <i>et al.</i> , 2010 (46)	10 (0/10)	Ensaio clínico aberto	IDS 0,5mg/kg semanal	12 meses	30 (21,1-54)	Não define desfechos primários	-
Muenzer <i>et al.</i> , 2011 (47)	94 (0/94)	Ensaio clínico aberto; (Seguimento de Muenzer <i>et al.</i> 2006)	IDS 0,5mg/kg semanal	24 meses	14 (5,4-31)	Distância no TC6M CVF	Aumento da distância no TC6M (42±10m; p<0,001) CV: NS



Barbier <i>et al.</i> , 2013 (49)	63 (0/63)	Análise post hoc de Muenzer <i>et al.</i> , 2006 e 2011	IDS 0,5mg/kg semanal	105 semanas	14 (5,4-31)	Anticorpos anti-IDS	IgG anti-IDS: + em algum momento em 53% dos pacientes, sendo 23% persistentemente +, sem alteração na eficácia (TC6M, volume hepático e esplênico, CVF) Se IgG +: chance 2,3 vezes maior de efeitos adversos relacionados à infusão Pacientes com anticorpos neutralizantes: menor redução do fígado (p=0.004).
Brands <i>et al.</i> , 2013 (48)	6 (?)	Quasi-experimento	IDS 0,5mg/kg semanal	104-159	NR** (1,0-2,8)	Alterações cardiológicas	Redução do septo interventricular durante a diástole (-0,36 escore Z/ano, p = 0,05; n = 5) e do índice de massa ventricular esquerda (-0,26 escore Z/ano, p = 0,032; n = 5); NS para fração de ejeção, morfologia valvar ou outros parâmetros cardíacos



Kim <i>et al.</i> , 2013 (50)	34 (15/19)	Quasi- experimento	IDS 0,5mg/kg semanal	13-180	NR*** (3-38)	Reações relacionadas à infusão	Urticária ou angioedema n=4/34 (11.8%), Anafilaxia n=3/34. IgE - teste cutâneo de escarificação em todos os pacientes que desenvolveram anafilaxia
Tomanin <i>et al.</i> , 2014 (51)	27 (17/10)	Coorte prospectiva	IDS 0,5mg/kg semanal	Média (DP) 171,6±7 8	5,3 (1,6-27)	Hepato e esplenomegalia, valvulopatias, alterações otológicas, hipertrofia adenotonsilar, distúrbios do sono, mobilidade articular, mudanças neurorradiológicas, cognição, distância no TC6M	Melhora da regurgitação mitral em cerca de 35% dos pacientes (p não demonstrado); Sem modificação estatisticamente significativa nos demais parâmetros



Zuber <i>et al.</i> , 2014 (52)	63 (12/51)	Quasi-experimento	IDS 0,58mg/kg semanal	52-288	4 (0,25-6)	Estatura	Sem alteração nos parâmetros de crescimento quando comparados a uma coorte retrospectiva ou às curvas de crianças saudáveis do mesmo país.
Giugliani <i>et al.</i> , 2014 (53)	28 (?)	Quasi-experimento	IDS 0,5mg/kg semanal	52	NR**** 1,4-7,5	Segurança (efeitos adversos)	Todos os pacientes apresentaram efeitos adversos, 68% desenvolveram anticorpos IgG anti-IDS. Taxas de crescimento anuais compatíveis com o CDC



Pano <i>et al.</i> , 2015 (54)	28 (?)	Análise <i>post hoc</i> de Giugliani <i>et al.</i> , 2014	IDS 0,5mg/kg semanal	52	NR**** 1,4-7,5	Redução de GAGs urinários, hepato e esplenomegalia e anticorpos anti-IDS	IgG anti-IDS: + em algum momento em 68% dos pacientes; Se IgG +: maior chance de efeitos adversos relacionados a infusão IgG anti-IDS persistentemente +: 57%. Eficácia: pacientes com anticorpos persistentemente mais apresentavam o fígado em média maior na semana 53 (p=0,025), semelhante em pacientes com anticorpos + em algum momento (p=0,008), anticorpos neutralizantes em algum momento (p=0,001) ou com anticorpos neutralizantes persistentes (p=0,001).
Parini <i>et al.</i> , 2015 (55)	17 (11/6)	Coorte prospectiva	IDS 0,5mg/kg semanal	265-536	8 (2,3-25,5)	Não define desfechos primários	-



Giugliani <i>et al.</i> , 2017 (56)	26 (0/26)	Coorte prospectiva	IDS 0,5mg/kg semanal	109 [#]	3,8 (5,1-35,5)	Anticorpos anti-IDS e sua relação com reações relacionadas à infusão e GAGs urinários.	IgG anti-IDS: 50% dos pacientes. Anticorpos neutralizantes IgG anti-IDS: 35% dos pacientes 34% dos pacientes apresentaram reações relacionadas à infusão.
Total	319 (55/264)			24-536	0,25-54		

TODOS ESTUDOS INCLUIRAM APENAS PACIENTES DO SEXO MASCULINO

^n grave/atenuado, número de pacientes com doença grave ou atenuada – leia-se envolvimento neurológico - incluídos no estudo. *não demonstrada mediana para o grupo completo, apenas média = 14 anos; **demonstrado apenas intervalo de idade; *** não demonstrada mediana para o grupo completo, apenas média = 12 anos; **** não demonstrada mediana para o grupo completo, apenas média = 4 anos; # antes de serem alocados para esta coorte os pacientes foram tratados por uma mediana de 35,8 meses (6,2-77,5); +, positivo; CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*; CVF%, capacidade vital forçada predita; DP, desvio padrão; ECR, ensaio clínico randomizado; GAGs, glicosaminoglicanos; IDS, idursulfase alfa; NS, não significativo; TC6M, teste da caminhada de 6 minutos.



Tabela 2: Revisões sistemáticas sobre idursulfase intravenosa para MPS II (n=4).

Autor	Artigos incluídos	N	Desfecho	Conclusões
Da Silva <i>et al.</i> , 2011 (41)	Muenzer <i>et al.</i> , 2006 (29)	96	RSL	As mesmas de Muenzer <i>et al.</i> , 2006 (29)
Alegra <i>et al.</i> , 2013 (42)	Muenzer <i>et al.</i> , 2006 (29) Muenzer <i>et al.</i> , 2007 (45) Okuyama <i>et al.</i> , 2010 (46) Muenzer <i>et al.</i> , 2011 (47) Brands <i>et.al</i> , 2013 (48)	124	RSL e Metanálise e	Metanálise: Aumento na distância percorrida no TC 6min em 43,5m (IC95%: 25,1-61,9); Aumento na CVF absoluta em 0,229L (IC95%: 0,028-0,429) Aumento na CVF% prevista em 10,8% (IC95%: 6,3-15,3); 63% dos pacientes apresentaram ao menos um evento adverso relacionado à infusão.
Da Silva <i>et al.</i> , 2014 (43)	Muenzer <i>et.al</i> , 2006 (29)	96	RSL	As mesmas de Muenzer <i>et al.</i> , 2006 (29)
Da Silva <i>et al.</i> , 2016 (44)	Muenzer <i>et.al</i> , 2006 (29)	96	RSL	As mesmas de Muenzer <i>et al.</i> , 2006 (29)

RSL, Revisão sistemática da literatura.



Tabela 3: Desfechos de relevância definidos *a priori* e estudos que os avaliaram.

Desfecho	Número de artigos	Referências
Qualidade de vida	2	(47, 55)
Manifestações cardiológicas	5	(46, 48)
Eventos Adversos	8	(29, 46, 47, 49, 50, 53, 56)
Índice de Apneia- Hipopnéia (IAH)	2	(45, 46)
GAGs*	6	(29, 46, 47, 51, 53, 55)
Doença osteoarticular	5	(29, 46, 47, 51, 53, 55)
Crescimento e estado nutricional	5	(47, 51-53, 55)
Doença ocular	1	(55)
TC6M*	4	(29, 46, 51)
Capacidade Funcional (NYHA)	0	-
Capacidade Funcional (CVF) *	3	(29, 46, 47)
Esplenomegalia*	5	(29, 46, 47, 51, 55)
Hepatomegalia*	5	(29, 46, 47, 51, 55)
Mielopatia e hidrocefalia	2	(51, 55)
Regressão Neurológica	2	(51, 55)
Crises Convulsivas	2	(51, 55)
Número de ITRs	0	-
Número de hospitalizações	0	-
Número de otites	0	-
Deficiência intelectual	0	-
Sobrevida	0	-
Custo-efetividade	0	-
Distúrbios de comportamento	0	-

Desfechos apresentados por número de artigos incluídos na revisão sistemática.



*O artigo de Muenzer *et al.*, 2011 (29, 46, 47) não foi descrito por apresentar dados da mesma população Muenzer *et al.*, 2006 (29, 46, 47) para este desfecho. CVF = capacidade vital forçada; IAH = índice de apneia-hipopneia; ITR= infecções do trato respiratório; NYHA = Classificação da New York Heart Association.

6.1 Análise da evidência dos desfechos de maior relevância

A classificação GRADE para os desfechos de maior relevância com dados disponíveis é apresentada na tabela 4. Dentre os desfechos de maior relevância, foram desfechos primários dos artigos a segurança (eventos adversos e desenvolvimento de anticorpos), manifestações cardiológicas e – em apenas um estudo - alterações otológicas, hipertrofia adenotonsilar, distúrbios do sono, mobilidade articular, mudanças neurorradiológicas, cognição.

Tabela 4: Avaliação das evidências pelo método GRADE

DESFECHO	Número de estudos	Número de pacientes	Reduzem a qualidade					Aumentam a qualidade			Nível de evidência do desfecho
			LM	IN	EI	IM	VP	Magnitude do efeito	Fatores de confusão residuais	Dose-resposta	
Sobrevida*	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Número de infecções de vias respiratórias*	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Eventos adversos	8	168	Sim	Não	Não	Não	Sim	Larga	Não	Sim	Moderada
Doença osteoarticular	5	133	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Baixa
Doença ocular*	1	15	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Muito baixa
Qualidade de vida*	2	111	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Muito baixa
Manifestações Cardiológicas	5	72	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Muito baixa
Crises convulsivas	2	44	Não	Não	Não	Não	Sim	Larga	Não	Não	Baixa



Delineamento da melhor evidência: ensaio clínico randomizado.

Direção do efeito: Os estudos incluídos mostram em sua maioria benefício sobre os desfechos selecionados quando usado como terapia de reposição enzimática.

*Desfechos não contemplados em pelo menos 2 estudos, conforme definido *a priori*. EI: evidência indireta; IM; imprecisão; IN: inconsistência; LM: limitações metodológicas; VP: viés de publicação.

6.1.1 Qualidade de vida

Parini *et al.* (2015) (55) avaliaram qualidade de vida através do questionário de avaliação da saúde de MPS (MPS-HAQ, um instrumento aparentemente ainda não validado) em 15 pacientes em TRE. Os questionários foram aplicados antes e após intervalo de 5 a 9 anos em TRE. Os pacientes foram classificados em dois fenótipos: forma grave (com envolvimento de SNC, n=11), e forma atenuada (sem envolvimento de SNC, n=5). Os pacientes com a forma atenuada da doença melhoraram em 23/52 itens avaliados e pioraram em 3/52; para os pacientes com a forma grave houve melhora em 9/52 itens e piora em 32/52; para ambos os grupos os itens restantes permaneceram estáveis. Não houve análise estatística demonstrada para o desfecho qualidade de vida em saúde e a melhora aconteceu principalmente nos pacientes com fenótipo atenuado.

Outro estudo avaliou qualidade de vida através do questionário *Child Health Assessment Questionnaire Disability Index Score* (CHAQ-DIS) (47). O instrumento, cujo escore varia entre 0 (sem problema) e 3 (incapaz de realizar), foi aplicado a todos os pacientes de idade igual ou maior a 12 anos, enquanto todos os pais ou responsáveis completaram o *Disability Index Score* (DIS), avaliando o filho. O artigo original não relata o número de pais e pacientes que responderam os questionários. Segundo o estudo, houve modificações nos meses intermediários para ambos os grupos, porém os valores descritos referem-se ao 24º mês (mudança de $-0,13 \pm 0,064$, $p = 0,047$, $n=81$ e $-0,15 \pm 0,65$ pontos, $p = 0,031$, $n=31$ - para pais e crianças, respectivamente), sem que haja relato referente da pontuação ao término do período avaliado (30 meses).

Os dados sugerem, portanto, que o efeito da TRE na qualidade de vida dos pacientes ainda precisa ser melhor avaliado com instrumentos padronizados entre os diferentes estudos.



6.1.2 Manifestações cardiológicas (valvulopatias, índice de massa ventricular esquerda)

As alterações cardíacas foram avaliadas por ecocardiografia em 5 estudos (46-48, 51, 55) porém em 3 deles não há demonstração da análise estatística (45, 51, 55). Houve redução significativa da dimensão do septo interventricular durante a diástole em um estudo (-0,36 escore Z/ano, $p=0,05$; $n = 5$) e do índice de massa ventricular esquerda (-0,26 escore Z/ano, $p = 0,032$; $n = 5$) (48). Entretanto, em outro estudo, as mudanças na fração de ejeção (%) do ventrículo esquerdo (mudança média de -2.8 ± 2.5 , $p=0,244$, $n=10$) ou no índice de massa ventricular esquerda (mudança média de $-6.7 \pm 15.5 \text{g/m}^2$, $p=0,563$, $n=6$) não foram significativas (46).

Um estudo de coorte avaliou 27 pacientes por 3,5 anos (45, 51, 55) e relatou modificações principalmente na válvula mitral (afetada em 76% dos pacientes antes do tratamento). Para auxiliar na tomada de decisão os resultados apresentados graficamente no artigo foram convertidos aqui numericamente (aproximação visual, após leitura do gráfico). Em relação à regurgitação mitral 35% dos pacientes apresentaram melhora, enquanto 20% pioraram e 45% continuaram estáveis; para a regurgitação tricúspide 15%, 25% e 60% foram as taxas de melhora, piora e estabilidade, respectivamente; para regurgitação pulmonar e aórtica 5% dos pacientes apresentaram melhora, 45% piora da valvulopatia aórtica e nenhum da pulmonar.

Os dados sugerem, portanto, que o efeito da TRE nas manifestações cardiológicas dos pacientes ainda precisa ser melhor avaliado.

6.1.3 Doença osteoarticular

Um dos ECR demonstra os resultados de apenas uma articulação: ganho estatisticamente significativo na amplitude articular do cotovelo ($p=0,0476$ – sem descrição da modificação em graus) na comparação da idursulfase alfa semanal com placebo (29). O outro ECR, não demonstra os resultados desse desfecho, justificando terem ocorrido dificuldades na interpretação, em virtude de heterogeneidade dos pacientes e das aferições (45).



Nos estudos sem comparação com placebo, houve ganho estatisticamente significativo na flexão de quadril (média \pm EP $14,2 \pm 5,1^\circ$, $n=9$; teste de Wilcoxon para mudança percentual na comparação pré- e pós-tratamento $p=0,031$) (46); na amplitude articular do ombro (média para abdução ao redor de 12° e média para flexão-extensão ao redor de 15° ; teste de Wilcoxon $p<0,005$), demonstrado apenas graficamente (47); na amplitude articular do ombro direito de cerca de 20° (mediana; intervalo interquartil de $0-30^\circ$, $p=0,03$) sem especificação do movimento avaliado e com resultado demonstrado apenas em forma de gráfico (55). Outro estudo não encontrou modificação estatisticamente significativa na avaliação dos ombros, cotovelos, joelhos ou tornozelos (51).

Os dados sugerem, portanto, que o efeito da TRE na mobilidade articular dos pacientes ainda precisa ser melhor avaliado.

6.1.4 Crises convulsivas

Os ensaios clínicos excluíram pacientes com manifestações neurológicas, e as duas coortes que relatam o desfecho crises convulsivas (51, 55) não encontraram diferença após TRE com idursulfase alfa. Entretanto não há avaliação estatística dos dados apresentados, impossibilitando comparações e conclusões a partir disto.

Os dados sugerem, portanto, que o efeito da TRE nas crises convulsivas em MPS II ainda precisa ser melhor avaliado.

6.1.5 Sintomas oculares

Apenas uma coorte prospectiva avaliou esse desfecho (55) e relatou que, nos 15 pacientes estudados, a opacificação da córnea e a degeneração retiniana apresentaram tendência a piorar, na comparação pré e pós- TRE. Na primeira avaliação $n=1/14$ pacientes apresentava opacificação leve da córnea e $n=1/15$ apresentava degeneração retiniana. Ao término do estudo, opacificação leve da córnea estava presente em $n=2/14$ pacientes e grave em $n=1/14$; já a degeneração retiniana foi vista em $n=2/15$ pacientes. Os dados sugerem, portanto, que o



efeito da TRE nas manifestações oftalmológicas dos pacientes ainda precisa ser melhor avaliado.

6.1.6 Eventos adversos

Os eventos adversos graves, com risco de vida, que ocorreram durante a TRE, estiveram dentro do esperado para a história natural da MPS II e não foram relacionados ao medicamento (29, 45-48, 50, 53, 56).

Os eventos adversos relacionados à infusão mais comuns foram cefaleia, febre, reações cutâneas (urticária e eritema) (29, 45-48, 50, 53, 56), vômitos (53), dispneia, dor abdominal e síncope vaso vagal (46). Os considerados graves incluíram tosse, urticária (47), síncope vaso vagal (46). Entretanto, um estudo de coorte cujo objetivo foi avaliar a ocorrência de reações alérgicas relacionadas à infusão, demonstrou que 4/34 (11,8%) apresentaram urticária ou angioedema e 3/34 anafilaxias (8,8%), os pacientes foram tratados por 154±34 semanas (13-180 semanas), a primeira reação ocorreu de 67±46 semanas (3-109) após a primeira infusão com idursulfase alfa (50). Os autores relataram que os eventos foram amenizados com aumento do tempo de infusão e pré-medicação com anti-histamínicos ou corticosteroides (29, 46, 47, 50, 53, 56). A única metanálise disponível na literatura (42) demonstrou que 63% dos pacientes apresentaram ao menos um evento adverso relacionado à infusão, sem heterogeneidade significativa nos dois estudos avaliados para esse desfecho [$p(Q) = 0,28$, $I^2 = 12,6\%$]. Os dados sugerem, portanto, que, apesar de grande prevalência de eventos adversos, estes são leves e atenuados com pré-medicação, sendo a TRE segura para o tratamento da MPS II.

Em relação ao desenvolvimento de anticorpos IgG anti idursulfase alfa em 50%-60% dos pacientes (29, 47, 53, 54, 56), sendo que 67,9% dos pacientes pediátricos o desenvolveram em ao menos uma ocasião (53). Outro estudo também encontrou uma tendência entre idade e maior imunogenicidade, mas sem diferença estatisticamente significativa (56). Anticorpos neutralizantes foram vistos em 53,6% dos pacientes pediátricos ao menos uma vez durante o período avaliado (53). Pacientes com anticorpos IgG anti idursulfase alfa em algum momento,



apresentaram maior chance de efeitos adversos relacionados a infusão (56), mesmo antes dos anticorpos se desenvolverem (49, 54), mas não encontraram a mesma relação com eventos adversos relacionados ao tratamento ou graves (49, 54). A única metanálise encontrada (42) demonstrou que 52% dos pacientes desenvolveram IgG anti idursulfase alfa, mas com a ressalva de que houve grande heterogeneidade entre os dois estudos avaliados para esta variável [p (Q) = 0,015, I² =76,3%]. Anticorpos IgE contra idursulfase alfa, estiveram presentes no teste cutâneo de escarificação (“skin prick test”) em todos os pacientes que desenvolveram anafilaxia (n=4/33) e negativo nos demais que não apresentaram reações mediadas por IgE (n=27/33) (50). Não foi encontrada associação entre anti idursulfase alfa IgE por ELISA e reações alérgicas (p=0.398) (50). Em a relação à eficácia do tratamento após desenvolvimento de anticorpos, não houve modificação nos desfechos substitutos TC 6M, CVF ou tamanho do baço em pacientes com anticorpos neutralizantes (49, 54). Já para o tamanho do fígado, pacientes com anticorpos neutralizantes persistentes (≥ 3 análises consecutivas) apresentaram menor redução do fígado (p=0,004) (49) e, em pacientes pediátricos, aqueles com anticorpos persistentes apresentavam o fígado em média maior na semana 53 (p=0,025), resultados semelhantes foram observados em pacientes com anticorpos positivos em algum momento (p=0,008), anticorpos neutralizantes em algum momento (p=0,001) ou com anticorpos neutralizantes persistentes (p=0,001) (54). Os dados sugerem que, apesar de grande prevalência de anticorpos entre os pacientes tratados, a presença de anticorpos não parece reduzir o efeito do tratamento de forma clinicamente significativa.



6.2 Análise da evidência dos desfechos de menor relevância

6.2.1 Doença pulmonar (avaliada por CVF, TC6M e índice de apneia-hipopneia)

a) Distância percorrida no teste da caminhada de 6 minutos

Esse teste consiste na medida da distância (em metros) que o indivíduo é capaz de percorrer em seis minutos. Na comparação com placebo, não houve diferença estatisticamente significativa em um estudo (45); já em outro, a idursulfase alfa 0,5 mg/kg semanal foi significativamente superior em relação ao placebo [média da mudança da distância percorrida \pm erro-padrão (EP) = 44,3 \pm 12,3m *versus* 7,3 \pm 9,5m; comparação por análise de covariância entre placebo e idursulfase alfa ($p = 0,0013$)], mas não no regime quinzenal (30,3 \pm 10,3m *versus* 7,3 \pm 9,5m; comparação por análise de covariância entre idursulfase alfa e placebo $p = 0,073$) (29). Na revisão sistemática publicada por Alegria *et al.* (2013) (42), metanálise pôde ser realizada utilizando os dois estudos supracitados: houve incremento médio de 43,5m (IC95%: 25,1-61,9) na distância percorrida no TC6M, a heterogeneidade não foi significativa (teste Q de Cochran, $p = 0,664$ e $I^2 = 0\%$), embora o número de estudos seja muito limitado para esse tipo de inferência.

Dentre os estudos abertos, dois não encontraram diferenças na pré e pós-TRE (46, 51). Além disso, Parini *et al.* (2015) (55) relataram aumento médio de 70,8m ($n=5$) sem avaliar a significância estatística.

b) Capacidade vital forçada (CVF)

Não houve modificações estatisticamente significativas na CVF% quando se comparou o regime quinzenal ou semanal de idursulfase alfa ao placebo nos ECRs avaliados (29). Não houve diferença na CVF% em um estudo aberto ($p = 0,025$) (46).



A única metanálise disponível na literatura demonstrou que houve modificação média de 0,229L (IC95%: 0,028-0,429) na CVF absoluta e de 10,8% (IC95%: 6,3-15,3) na CVF% (Figura 2b) [p (Q) = 0,036; I² = 77,2% e p (Q) = 0,00; I² = 94,7%, respectivamente] (42).

c) Apneia obstrutiva do sono

A modificação da apneia obstrutiva do sono foi relatada por dois estudos. Um dos ECR relatou os resultados pré e pós-tratamento com idursulfase alfa, sem compará-lo ao placebo ou apresentar análises estatísticas: houve estabilidade nos índices de apneia-hipopneia e redução média de 17 eventos/ hora de dessaturação de oxigênio (45). Um estudo aberto demonstrou aumento no índice de dessaturação de oxigênio de (média ± DP) 3,9±3,5 eventos/hora (n = 8), sobretudo devido à piora de um único paciente e estabilidade dos demais (46).

6.2.2 Volume hepático e esplênico

Nos ensaios clínicos, há relato de redução no volume hepático após TRE com idursulfase alfa na comparação com placebo, tanto no regime quinzenal, quanto no semanal (percentual de mudança -0,8±1,6%; -24±1,7% e -25,3±1,6%, respectivamente, p <0,0001). O mesmo foi verificado para o volume esplênico (+7,2±4,2%; -19,8±3,2% e -25,1±2,4%, respectivamente, p < 0,0001). Para essas duas variáveis, não há relato de comparação direta entre o regime quinzenal e semanal, apenas destes *versus* placebo (29).

Nos estudos sem grupo controle foi verificada redução estatisticamente significativa da hepatoesplenomegalia após 6 e 12 meses de tratamento (p < 0,0001), nos resultados combinados das fases aberta e controlada por placebo em Muenzer *et al.* (2006) (29). Esse resultado também foi encontrado em Okuyama *et al.* (2010) (46) (redução média ± EP do volume hepático: -498,0±70,2mL; p = 0,002 e do esplênico: -72,1±15,7; p = 0,002). Parini *et al.* (2015) (55) demonstraram redução por faixa etária para o baço (aos 5–6 anos 15 pontos: p=0,0005; aos 7–8 anos 12 pontos: p=0,004) e fígado (aos 5–6 anos 16 pontos: p<0,0001; aos 7–8 anos 12 pontos: p=0,0005). Já Tomanin *et al.* (2014) (51) não encontraram diferenças estatisticamente significativas para hepatomegalia (p=0,12) ou esplenomegalia (p=0,51).



6.2.3 Antropometria (altura e velocidade de crescimento)

O ganho estatural dos pacientes foi demonstrado em 5 estudos (47, 51-53, 55) sendo que apenas um deles comparou a sua coorte a uma coorte de pacientes não tratados (52). Em Muenzer *et al.* (2011) (47), pacientes que iniciaram a TRE com menos de 10 anos de idade (n = 9) permaneceram com peso e altura na curva de normalidade de acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC; Estados Unidos) (57) e aqueles pacientes que iniciaram TRE com >10 anos de idade (n = 9) apresentavam baixa estatura no início da TRE (mediana 130cm) e cresceram em média $8,1 \pm 1,6$ cm após 3 anos. Outro estudo também demonstrou taxas de crescimento anuais compatíveis com o CDC (53). Ambos os estudos foram multinacionais e nenhum deles comparou os dados às crianças saudáveis do mesmo país.

Em contrapartida, 3 estudos não encontraram diferenças estatisticamente significativas na estatura dos pacientes após uso de idursulfase alfa (51, 52, 55). No estudo de Zuber *et al.* (2014) (52), o único cujos pacientes foram vistos sempre pelo mesmo avaliador, que comparou os dados com uma coorte de pacientes não tratados e usou como padrão as curvas de crescimento para a população local (Polônia), 13 pacientes com idades de 0,25 a 5,75 anos no início da TRE, tratados de 52 a 288 semanas, não apresentaram diferenças relativas ao crescimento, quando comparados com crianças saudáveis ou pacientes MPS II não tratados.

6.2.4 Sintomas otorrinolaringológicos

Apenas um estudo relatou o desfecho doença otológica e hipertrofia adenotonsilar (51). A perda auditiva foi avaliada em outra coorte (55). Assim, não foi possível obter conclusões sobre sintomas otorrinolaringológicos após a TRE com idursulfase alfa.

6.2.5 Manifestações neurológicas: hidrocefalia e regressão neurológica

Os ensaios clínicos excluíram pacientes com manifestações neurológicas e apenas duas coortes relatam os desfechos hidrocefalia e deterioração cognitiva (40, 44). Após a TRE não houve diferença relativas ao desenvolvimento de ou melhora na hidrocefalia (40, 44), deterioração cognitiva (40, 44) ou nos marcos do desenvolvimento avaliados pelo teste de Denver II (43).



Entretanto não há avaliação estatística dos dados apresentados, impossibilitando comparações e conclusões a partir disto.

Os dados sugerem, portanto, que o efeito da TRE na hidrocefalia e regressão neurológica dos pacientes ainda precisa ser melhor avaliado.

6.2.6 Excreção de GAGs urinários (razão GAGs/creatinina urinária)

Em todos os estudos que relataram este desfecho, houve redução estatisticamente significativa comparada ao placebo ou aos valores pré-TRE (29, 46, 47, 51, 53, 55). É interessante observar que muitos pacientes atingiram valores normais após alguns meses de tratamento (29), e tais mudanças parecem manter-se num platô a partir de então – fato observado no estudo de seguimento (47).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências disponíveis na literatura sobre a TRE com idursulfase alfa no tratamento da MPS II são escassas e de baixa qualidade, de acordo com a classificação GRADE, sendo a evidência para efeitos adversos a única exceção (alta qualidade). Se considerados os desfechos de menor relevância, também parece haver redução da hepatoesplenomegalia, redução na excreção dos GAGs urinários e aumento da distância no TC6M. Levando em consideração a única metanálise publicada sobre o assunto, há efeitos positivos somente em desfechos de menor relevância: distância percorrida no TC6M e na CVF (absoluta e %), não considerado clinicamente significativo para ambos (se levarmos em conta o parâmetro da ATS para o TC6M).

Observa-se com frequência, na avaliação de tecnologias para doenças raras, dificuldades no recrutamento de pacientes com perfil semelhante, bem como no estabelecimento de desfechos adequados para o estudo, dado o caráter lento e progressivo das muitas destas doenças. Ressaltamos que a maioria dos estudos não incluiu pacientes com regressão neurológica (fenótipo grave). Além disso, ainda é desconhecida a idade ótima para o início do tratamento. Estudos com dois irmãos sugerem que o início precoce da TRE (primeiros meses de vida) poderia ter benefício adicional (58). Neste estudo foram comparados dois irmãos, um que



iniciou TRE aos 3 anos de idade e o outro aos 4 meses; após 32 meses de TRE o irmão mais jovem apresentou evolução da doença mais lenta do que o mais velho. Esta pode ser uma das explicações para não terem sido demonstrados benefícios inequívocos com a TRE, uma vez que a média da mediana de idade dos pacientes incluídos nos estudos desta revisão foi de 13,5 anos (26, 30, 31, 43, 45, 46). No Brasil, a identificação precoce da MPS II não é uma realidade: um estudo brasileiro em serviço de excelência incluiu 43 pacientes e demonstrou mediana de idade ao diagnóstico de 95 meses. (59)

Em relação à preferência da sociedade, ela é a favor da incorporação desse tratamento ao SUS (muito clara na reunião de escopo realizada para a elaboração de PCDT), também pela ausência de alternativa de tratamento. Não existem estudos que avaliaram outras estratégias terapêuticas, como a fisioterapia, para esses pacientes.

Ainda são necessários mais estudos para o estabelecimento da efetividade da TRE em modificar a história natural da MPS II, especialmente nos pacientes com regressão neurológica, bem como a relevância clínica dos desfechos dos estudos disponíveis e a identificação de possíveis subgrupos que poderiam se favorecer da mesma. Dessa forma, existe recomendação (fraca) contrária à inclusão da idursulfase alfa no SUS.

Recomenda-se, entretanto, que o Ministério da Saúde desenvolva ações educacionais na área, a fim de permitir o diagnóstico precoce dos pacientes e o aconselhamento genético, e que também seja avaliada a possibilidade de inclusão do TCTH para tratamento da MPS II (elaboração de PTC específico).

Caso prevaleça a preferência da sociedade, também pela ausência de tratamento específico alternativo, os estudos indicam que o uso da idursulfase alfa somente para os pacientes com as formas atenuadas da MPS II e para aqueles diagnosticados até os 12 meses de idade em que a incerteza do benefício seria menor.



8. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A fim de estimar os possíveis gastos para o Ministério da Saúde com a incorporação da idursulfase, a Secretaria Executiva da CONITEC elaborou um modelo de impacto orçamentário, assumindo que o primeiro ano de incorporação do medicamento seria em 2018, o impacto orçamentário foi calculado para os 5 primeiros anos após a incorporação, em sua construção foram feitos os seguintes pressupostos:

- A população inicial baseou-se no número de pacientes com MPS II registrados no Instituto Vidas Raras, a saber, 229. Assumiu-se que esta é a população total de pacientes com MPSII em 2017.
- A incidência anual da doença foi assumida entre 1/77.000 (cenário máximo) e 1/110.000 (cenário mínimo) nascidos vivos do sexo masculino (1 e 2). O número de nascidos vivos por ano foi extraído do site do IBGE, e assumiu-se que 50% seriam do sexo masculino.
- O preço de aquisição assumido foi o registro de preço mais recente referente à compra feita pelo Departamento de Logística/Secretaria Executiva do Ministério da Saúde (DELOG/SE) para atender demandas judiciais em 26/04/2017, a saber, R\$ 5.410,67 por frasco-ampola de 3ml.
- De forma conservadora, optou-se por desconsiderar a morte de pacientes devido à falta dados encontrados.
- Foram realizados dois cenários considerando diferentes percentuais de pacientes a serem tratados, o primeiro (cenário mínimo) considerou que 65% dos pacientes seriam tratados no primeiro ano, aumentando em 5% ao ano até 85% no quinto ano após a incorporação. O segundo cenário considera que todos os pacientes com MPSII seriam tratados pelo SUS.
- A dose considerada foi aquela prevista na bula do medicamento, 0,5 mg/kg por semana. Como não existem informações sobre o peso médio dos pacientes com MPSII no Brasil, optou-se por considerar o peso médio dos pacientes incluídos no estudo de Raluy-



Callado, 2013 (3), que reportou um peso médio de 35,9kg. Assumiu-se que não haveria fracionamento de doses.

- Foram apenas computados os gastos adicionais decorrentes da aquisição da Idursulfase, e não foram descontados custos referentes a outro tratamento a ser substituído, pois não existe nenhum medicamento incorporado no SUS para a doença.

Desta forma foi possível calcular uma estimativa da população a ser tratada para os próximos 5 anos, foram calculados dois cenários. O cenário mínimo considerou que o percentual de pacientes que receberão tratamento pelo SUS aumentaria progressivamente de 65% a 85% do primeiro até o quinto ano após a incorporação, e que a incidência anual da doença seria de 1/110.000 nascidos vivos do sexo masculino. Já o cenário máximo considera que todos os pacientes serão tratados desde o primeiro ano e que a incidência seria de 1/77.000 nascidos vivos do sexo masculino. Conforme apresentado nas tabelas 5 e 6 abaixo:

Tabela 5. Estimativa da população a ser tratada no cenário mínimo:

Ano	Nascidos vivos	Sexo masculino	Novos casos	Total	% pacientes a receber tratamento pelo SUS
2017	-	-	-	229	-
2018	2.787.981	1.393.991	13	242	157
2019	2.754.779	1.377.390	13	254	178
2020	2.722.654	1.361.327	12	267	200
2021	2.691.798	1.345.899	12	279	223
2022	2.661.010	1.330.505	12	291	247



Tabela 6. Estimativa da população a ser tratada no cenário máximo:

Ano	Nascidos vivos	Sexo masculino	Novos casos	Total	% pacientes a receber tratamento pelo SUS
2017	-	-	-	229	-
2018	2.787.981	1.393.991	18	247	247
2019	2.754.779	1.377.390	18	265	265
2020	2.722.654	1.361.327	18	283	283
2021	2.691.798	1.345.899	17	300	300
2022	2.661.010	1.330.505	17	317	317

Com base nos cenários calculados acima foi possível estimar o impacto orçamentário da incorporação da Idursulfase no SUS. Com base no custo de aquisição e peso dos pacientes destacados anteriormente, cada paciente utilizaria um total de 3 ampolas do medicamento por semana, chegando a um **custo anual de tratamento de R\$ 844.064,52 por paciente**. As estimativas dos cenários máximo e mínimo estão apresentadas nas tabelas 7 e 8 respectivamente.

Tabela 7. Estimativa de impacto orçamentário no cenário mínimo:

Ano	% pacientes a receber tratamento pelo SUS	Impacto orçamentário
2018	157	R\$ 132.591.746,07
2019	178	R\$ 150.189.510,47
2020	200	R\$ 168.751.749,61
2021	223	R\$ 188.263.870,56
2022	247	R\$ 208.708.337,51



Total		R\$	848.505.214,23
-------	--	-----	----------------

Tabela 8. Estimativa de impacto orçamentário no cenário máximo:

Ano	% pacientes a receber tratamento pelo SUS	Impacto orçamentário
2018	247	R\$ 208.571.527,32
2019	265	R\$ 223.670.301,44
2020	283	R\$ 238.593.000,41
2021	300	R\$ 253.346.579,54
2022	317	R\$ 267.931.411,55
Total		R\$ 1.192.112.820,25

Com isso, a estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação da Idursulfase seria, aproximadamente, entre R\$ 132 milhões a R\$ 208 milhões no primeiro ano de incorporação, e entre R\$ 848 milhões a R\$ 1,192 bilhão para os 5 primeiros anos após a incorporação.

Cabe destacar que a idursulfase já é adquirida pelo Ministério da Saúde para atender demandas judiciais de pacientes com mucopolissacaridose II. Dados fornecidos pelo DELOG/SE relatam que foram gastos **R\$ 72.676.730,32** em 2016 e **R\$ 84.252.421,17** em 2015 com a aquisição de idursulfase para atender demandas judiciais.



9. CRITÉRIOS PARA TRATAMENTO COM IDURSULFASE ALFA

Critérios de inclusão:

-ter diagnóstico bioquímico (atividade da IDS < 10% do limite inferior da normalidade, atividade normal de pelo menos uma outra sulfatase, e excreção urinária aumentada de glicosaminoglicanos) e/ou genético (presença de mutação patogênica no gene IDS) de MPS II E apresentar a forma atenuada da MPS II (ou seja, a forma não associada à regressão neurológica)

OU

-ter diagnóstico bioquímico (atividade da IDS < 10% do limite inferior da normalidade, atividade normal de pelo menos uma outra sulfatase, e excreção urinária aumentada de glicosaminoglicanos) e/ou genético (presença de mutação patogênica no gene IDS) de MPS II E ter sido diagnosticado em idade < 12 meses.

Crítérios de exclusão:

-apresentar manifestações clínicas compatíveis com a forma grave da doença (ou seja, a forma associada à regressão neurológica)

Crítérios de interrupção do tratamento (interromper na presença de pelo menos um dos abaixo citados):

- 1) desenvolvimento de regressão neurológica (perda de funções adquiridas) durante a vigência do tratamento
- 2) ausência de benefício clínico associado ao tratamento (considerar o período de 12 meses após o início das infusões; a presença pelo menos um dos itens a seguir é evidência de benefício clínico): a) redução da excreção urinária de GAGs (pelo menos 50%); b) redução da hepatomegalia; c) redução da esplenomegalia; d) melhora da qualidade de vida, aferida por questionários.
- 3) falta de adesão ao tratamento (não realização, sem justificativas, de <50% das infusões previstas em um ano, ou <50% das avaliações laboratoriais solicitadas em um ano, ou não comparecimento a >50% das consultas previstas em um ano).
- 4) apresentar reação grave ao medicamento, a critério do médico assistente.



10. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

A CONITEC em sua 56ª reunião ordinária realizada nos dias 7 e 8 de julho de 2017, recomendou preliminarmente a incorporação no SUS da idursulfase para reposição enzimática em pacientes com mucopolissacaridose tipo II conforme os critérios para tratamento descritos acima. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação.



11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, editor. *The Metabolic And Molecular Bases Of Inherited Disease*. New York: Mcgraw Hill; 2010.
2. de Camargo Pinto LL, Maluf SW, Leistner-Segal S, Zimmer da Silva C, Brusius-Facchin A, Burin MG, et al. Are MPS II heterozygotes actually asymptomatic? A study based on clinical and biochemical data, X-inactivation analysis and imaging evaluations. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(1):50-7.
3. Schwartz IV, Pinto LL, Breda G, Lima L, Ribeiro MG, Mota JG, et al. Clinical and biochemical studies in mucopolysaccharidosis type II carriers. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(6):732-8.
4. Schwartz IV, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MB, Correia P, Horovitz D, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr*. 2007;96(455):63-70.
5. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics*. 2008;121(2):e377-86.
6. Schwartz IV, Souza CF, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4 Suppl):S8-19.
7. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II Atualizado em Março 2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1274/>.
8. Motas S, Haurigot V, Garcia M, Marcó S, Ribera A, Roca C, et al. CNS-directed gene therapy for the treatment of neurologic and somatic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *JCI Insight*. 2016;1(9):e86696.
9. Muenzer J, Hendriksz CJ, Fan Z, Vijayaraghavan S, Perry V, Santra S, et al. A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. *Genet Med*. 2016;18(1):73-81.
10. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A*. 2003;123A(3):310-3.
11. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(6):1011-7.
12. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, Niu DM, Chen MR, Tsai FJ, et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(5):960-4.



13. Yamada Y, Tomatsu S, Sukegawa K, Suzuki Y, Kondo N, Hopwood JJ, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter disease): 13 gene mutations in 52 Japanese patients and carrier detection in four families. *Hum Genet.* 1993;92(2):110-4.
14. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999;281(3):249-54.
15. Young ID, Harper PS, Newcombe RG, Archer IM. A clinical and genetic study of Hunter's syndrome. 2. Differences between the mild and severe forms. *J Med Genet.* 1982;19(6):408-11.
16. Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Clarke J, Martin R, Muenzer J, et al. Initial report from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med.* 2008;10(7):508-16.
17. Federhen A, Burin M, Leistner-Segal S, Matte U, Tirelli K, Facchin A, et al. Minimal Estimated Incidence of MPS I, II, IV-A and VI in Brazil and Comparison to the Rest of the World. In: Giugliani R, editor. 14th International Symposium of Mucopolysaccharidoses and Related Diseases; Bonn, Germany. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening* Sage; 2016. p. 9-10.
18. Broadhead DM, Kirk JM, Burt AJ, Gupta V, Ellis PM, Besley GT. Full expression of Hunter's disease in a female with an X-chromosome deletion leading to non-random inactivation. *Clin Genet.* 1986;30(5):392-8.
19. Clarke JT, Greer WL, Strasberg PM, Pearce RD, Skomorowski MA, Ray PN. Hunter disease (mucopolysaccharidosis type II) associated with unbalanced inactivation of the X chromosomes in a karyotypically normal girl. *Am J Hum Genet.* 1991;49(2):289-97.
20. Winchester B, Young E, Geddes S, Genet S, Hurst J, Middleton-Price H, et al. Female twin with Hunter disease due to nonrandom inactivation of the X-chromosome: a consequence of twinning. *Am J Med Genet.* 1992;44(6):834-8.
21. Sukegawa K, Song XQ, Masuno M, Fukao T, Shimosawa N, Fukuda S, et al. Hunter disease in a girl caused by R468Q mutation in the iduronate-2-sulfatase gene and skewed inactivation of the X chromosome carrying the normal allele. *Hum Mutat.* 1997;10(5):361-7.
22. Sukegawa K, Matsuzaki T, Fukuda S, Masuno M, Fukao T, Kokuryu M, et al. Brother/sister siblings affected with Hunter disease: evidence for skewed X chromosome inactivation. *Clin Genet.* 1998;53(2):96-101.
23. Cudry S, Tigaud I, Froissart R, Bonnet V, Maire I, Bozon D. MPS II in females: molecular basis of two different cases. *J Med Genet.* 2000;37(10):E29.
24. Tuschl K, Gal A, Paschke E, Kircher S, Bodamer OA. Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. *Pediatr Neurol.* 2005;32(4):270-2.



25. Kloska A, Jakóbkiewicz-Banecka J, Tylki-Szymańska A, Czarторыska B, Węgrzyn G. Female Hunter syndrome caused by a single mutation and familial XCI skewing: implications for other X-linked disorders. *Clin Genet*. 2011;80(5):459-65.
26. Piña-Aguilar RE, Zaragoza-Arévalo GR, Rau I, Gal A, Alcántara-Ortigoza MA, López-Martínez MS, et al. Mucopolysaccharidosis type II in a female carrying a heterozygous stop mutation of the iduronate-2-sulfatase gene and showing a skewed X chromosome inactivation. *Eur J Med Genet*. 2013;56(3):159-62.
27. Lonardo F, Di Natale P, Lualdi S, Acquaviva F, Cuoco C, Scarano F, et al. Mucopolysaccharidosis type II in a female patient with a reciprocal X;9 translocation and skewed X chromosome inactivation. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(10):2627-32.
28. Řeboun M, Rybová J, Dobrovolný R, Včelák J, Veselková T, Štorkánová G, et al. X-Chromosome Inactivation Analysis in Different Cell Types and Induced Pluripotent Stem Cells Elucidates the Disease Mechanism in a Rare Case of Mucopolysaccharidosis Type II in a Female. *Folia Biol (Praha)*. 2016;62(2):82-9.
29. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med*. 2006;8(8):465-73.
30. Inc. SHGT. Shire Human Genetics Therapies Inc. **Elaprase: Idursulfase**. Available from: <http://www.shire.com.br/-/media/shire/shireglobal/shirebrazil/pdf/files/product%20information/bula-elaprase-professional.pdf>.
31. Sweetman S. Idursulfase. Martindale: The Complete Drug Reference 36th Edition ed. London: Pharmaceutical Press; 2009. p. 2324.
32. Diniz D, Medeiros M, Schwartz IV. [Consequences of the judicialization of health policies: the cost of medicines for mucopolysaccharidosis]. *Cad Saude Publica*. 2012;28(3):479-89.
33. Government A. Australian Government – Department of Health. Idursulfase (Elaprase®) for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II). [cited 2017]. Available from: <http://www.health.gov.au/lscp#Idursulfase>.
34. CEDAC. Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC). Idursulfase. 2007 [cited 2017]. Available from: https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Elaprase_Dec-19-2007.pdf.
35. Winqvist E, Bell CM, Clarke JT, Evans G, Martin J, Sabharwal M, et al. An evaluation framework for funding drugs for rare diseases. *Value Health*. 2012;15(6):982-6.



36. Consortium SM. Scottish Medicines Consortium. Advice - idursulfase 2mg/ml concentrate for solution for infusion Elaprase). No. 391/07 2007 [cited 2017]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/391_07_idursulfase_2mg_ml_conc entrate__Elaprase_/idursulfase_2mg_ml_concentrate_for_solution_for_infusion__Elaprase_.
37. E06/S(Hss)/C 2013/14 NHS Standard Contract For Lysosomal Storage Disorders Service (Children) (2013). Disponivel em <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/06/e06-lyso-stor-dis-child.pdf>.
38. Sohn YB, Cho SY, Park SW, Kim SJ, Ko AR, Kwon EK, et al. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:42.
39. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-6.
40. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):380-2.
41. da Silva EM, Strufaldi MW, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(11):CD008185.
42. Alegria T, Eizerik DP, de Cerqueira CC, Pereira TV, Dornelles AD, Schwartz IV. [Efficacy and safety of idursulfase therapy in patients with mucopolysaccharidosis type II with and without comparison to placebo: systematic review and meta-analysis]. *Cad Saude Publica*. 2013;29 Suppl 1:S45-58.
43. da Silva EM, Strufaldi MW, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(1):CD008185.
44. da Silva EM, Strufaldi MW, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD008185.
45. Muenzer J, Guzsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab*. 2007;90(3):329-
46. Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, et al. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab*. 2010;99(1):18-25.



47. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Giugliani R, Harmatz P, Martin R, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med.* 2011;13(2):95-101.
48. Brands MM, Frohn-Mulder IM, Hagemans ML, Hop WC, Oussoren E, Helbing WA, et al. Mucopolysaccharidosis: cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):227-34.
49. Barbier AJ, Bielefeld B, Whiteman DA, Natarajan M, Pano A, Amato DA. The relationship between anti-idursulfase antibody status and safety and efficacy outcomes in attenuated mucopolysaccharidosis II patients aged 5 years and older treated with intravenous idursulfase. *Mol Genet Metab.* 2013;110(3):303-10.
50. Kim J, Park MR, Kim DS, Lee JO, Maeng SH, Cho SY, et al. IgE-mediated anaphylaxis and allergic reactions to idursulfase in patients with Hunter syndrome. *Allergy.* 2013;68(6):796-802.
51. Tomanin R, Zanetti A, D'Avanzo F, Rampazzo A, Gasparotto N, Parini R, et al. Clinical efficacy of enzyme replacement therapy in paediatric Hunter patients, an independent study of 3.5 years. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:129.
52. Žuber Z, Róźdzynska-Świątkowska A, Jurecka A, Tylki-Szymańska A. The effect of recombinant human iduronate-2-sulfatase (Idursulfase) on growth in young patients with mucopolysaccharidosis type II. *PLoS One.* 2014;9(1):e85074.
53. Giugliani R, Hwu WL, Tylki-Szymanska A, Whiteman DA, Pano A. A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4-7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. *Genet Med.* 2014;16(6):435-41.
54. Pano A, Barbier AJ, Bielefeld B, Whiteman DA, Amato DA. Immunogenicity of idursulfase and clinical outcomes in very young patients (16 months to 7.5 years) with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:50.
55. Parini R, Rigoldi M, Tedesco L, Boffi L, Brambilla A, Bertoletti S, et al. Enzymatic replacement therapy for Hunter disease: Up to 9 years experience with 17 patients. *Mol Genet Metab Rep.* 2015;3:65-74.
56. Giugliani R, Harmatz P, Jones SA, Mendelsohn NJ, Vellodi A, Qiu Y, et al. Evaluation of impact of anti-idursulfase antibodies during long-term idursulfase enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II patients. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;12:2-7.
57. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002(246):1-190.



58. Tajima G, Sakura N, Kosuga M, Okuyama T, Kobayashi M. Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings. *Mol Genet Metab.* 2013;108(3):172-7.

59. Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet A.* 2008;146A(13):1741-7.