

Laronidase como terapia de
reposição enzimática na
mucopolissacaridose tipo I

Nº 293
Agosto/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

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



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

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

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



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DOENÇA.....	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E TRATAMENTO DA DOENÇA	4
3.	A TECNOLOGIA	6
4.	METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE ESTUDOS SOBRE O TEMA.....	8
5.	RESULTADOS	11
5.1	ANÁLISE DOS DESFECHOS DE MAIOR RELEVÂNCIA.....	15
5.1.1	Qualidade de vida	16
5.1.2	Manifestações cardiológicas (valvulopatias, índice de massa ventricular esquerda).....	17
5.1.3	Eventos adversos.....	18
5.1.4	Doença osteoarticular (mobilidade articular)	18
5.1.5	Doença ocular	19
5.2	ANÁLISE DOS DESFECHOS DE MENOR RELEVÂNCIA.....	19
5.2.1	Teste da caminhada dos 6 minutos.....	19
5.2.2	Índice de Apnéia-Hipoapnéia	20
5.2.3	Excreção de GAGs urinários	21
5.2.4	Hepatomegalia	22
5.2.5	Crescimento e estado nutricional (altura e velocidade de crescimento)	23
5.3	DISCUSSÃO	23
6.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	25
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	27
8.	CONSULTA PÚBLICA	28
9.	DELIBERAÇÃO FINAL	28
10.	DECISÃO.....	29
	MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN	29
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Laronidase

Indicação: Reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo I

Contexto: A mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é uma doença lisossômica (DL) crônica, progressiva, causada pela atividade deficiente da alfa-L-iduronidase (IDUA). A IDUA é responsável pela clivagem dos resíduos de ácido idurônico dos glicosaminoglicanos (GAGs) heparan e dermatan sulfato. Na MPS I, ocorre o acúmulo desses GAGs parcialmente degradados no interior dos lisossomos e o aumento da sua excreção na urina. Em consequência, os pacientes apresentam comprometimento dos sistemas respiratório, nervoso, musculoesquelético, gastrointestinal (fígado e baço), cardiovascular, dentre outros. A MPS I é herdada de forma autossômica recessiva, sendo uma doença rara. A sua incidência mundial é bastante variável, sendo estimada entre 0,69 e 1,66 por 100.000 pessoas. Está associada a três formas clássicas, que diferem entre si com base na presença de comprometimento neurológico, na velocidade de progressão da doença e na gravidade do acometimento dos órgãos-alvo. Não existe tratamento curativo para a MPS I. O manejo clínico dos pacientes envolve equipe multidisciplinar e inclui intervenções realizadas no nível do fenótipo clínico (como cirurgias para correção de hérnias) e no nível da proteína mutante (transplante de células hematopoiéticas (TCTH) e terapia de reposição enzimática (TRE), conduzida com laronidase, enzima produzida por tecnologia de DNA recombinante).

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

Evidências científicas: Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: *PubMed*, *Embase*, *Lilacs*, *Cochrane* e *ClinicalTrials.gov*. Treze estudos foram incluídos nesse relatório, sendo nove ensaios clínicos controlados e randomizados, 4 revisões sistemáticas, os quais foram avaliados pelos desfechos, classificados, por sua vez, como de maior ou menor relevância clínica no tratamento da doença. Dentre os quatro desfechos considerados de maior relevância avaliados, o tratamento com laronidase trouxe benefício clinicamente significativo na capacidade de flexão do ombro que reflete um efeito positivo nas doenças osteoarticulares. Para os outros desfechos avaliados, qualidade de vida, manifestações cardiológicas e doença ocular não foi possível determinar com precisão a existência de



benefício. Entre os desfechos de menor relevância, o uso de laronidase demonstrou ter impacto benéfico na diminuição da excreção de GAGs urinários e diminuição do crescimento hepático, mas com efeito incerto na capacidade respiratória, e no crescimento e estado nutricional. O uso de laronidase foi considerado seguro, não se relatando efeitos adversos importantes que pudessem comprometer o tratamento. Em estudos não controlados ou randomizados observaram-se maior probabilidade de sobrevida e menor impacto em órgãos-alvo em participantes que fizeram o tratamento de reposição enzimática, principalmente quando se iniciava o tratamento de forma mais precoce. Recomendam-se que sejam implementadas políticas de saúde e educacionais no Brasil, que permitam o diagnóstico precoce dos pacientes, a fim de possibilitar a realização de TCTH, quando indicado, o início precoce da TRE e o aconselhamento genético. Da mesma forma, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas deve estabelecer os critérios para início e interrupção do tratamento.

Análise de Impacto Orçamentário: A estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de laronidase estaria entre R\$ 29 milhões a R\$ 44 milhões no primeiro ano de incorporação.

Recomendação inicial: A CONITEC recomendou preliminarmente a incorporação no SUS da laronidase para reposição enzimática em pacientes com mucopolissacaridose tipo I.

Consulta Pública: Foram recebidas 348 contribuições, sendo 340 pelo formulário de experiência ou opinião e 8 pelo formulário técnico-científico. No que diz respeito às características das 340 contribuições pelo formulário de experiência ou opinião analisadas, 337 contribuições foram de pessoa física e 3 de pessoa jurídica. O percentual de concordância com a recomendação da CONITEC foi de 100%. Dos 08 formulários técnico-científico enviados e analisados, 7 foram de pessoa física (4 de profissionais de saúde, 2 interessados e 1 familiar) e 1 de pessoa jurídica. Todas as 8 contribuições recebidas pelo formulário técnico-científico se declaravam favoráveis à recomendação da CONITEC e apenas 1 apresentou argumentos científicos.

Deliberação Final: Os membros presentes na 57ª reunião do Plenário da CONITEC, nos dias 5 e 6 de julho, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da laronidase para reposição enzimática em pacientes com mucopolissacaridose tipo I. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 275/2017.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos, epidemiológicos e tratamento da doença

A mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é uma doença lisossômica (DL) crônica, progressiva, causada pela atividade deficiente da alfa-L-iduronidase (IDUA). A IDUA é responsável pela clivagem dos resíduos de ácido idurônico dos glicosaminoglicanos (GAGs) heparan e dermatan sulfato. Na MPS I, ocorre o acúmulo desses GAGs parcialmente degradados no interior dos lisossomos e o aumento da sua excreção na urina⁽¹⁾. Em consequência, os pacientes apresentam comprometimento dos sistemas respiratório, nervoso, musculoesquelético, gastrointestinal (fígado e baço), cardiovascular, dentre outros.

A MPS I está associada a três formas clássicas, descritas a seguir. Essas formas diferem entre si com base na presença de comprometimento neurológico, na velocidade de progressão da doença e na gravidade do acometimento dos órgãos-alvo^(1,2).

- **Forma grave (síndrome de Hurler)**: os pacientes costumam ser diagnosticados até os dois anos de idade, apresentam atraso de desenvolvimento cognitivo aparente entre os 14 e 24 meses e estatura máxima de 110 cm. A história clínica é dominada por problemas respiratórios: a maioria das crianças apresenta história de infecção de vias aéreas, otite média recorrente e rinorreia. É o fenótipo mais grave da MPS I⁽³⁾, envolvendo ainda características faciais toscas, hepatoesplenomegalia, valvulopatia cardíaca, opacidade de córnea e manifestações musculoesqueléticas, como rigidez, contraturas, e disostose múltipla. O óbito ocorre geralmente durante a primeira década de vida⁽⁴⁾, por insuficiência cardíaca ou respiratória;

- **Forma intermediária ou moderada (síndrome de Hurler-Scheie)**: estes pacientes costumam apresentar evidência clínica da doença entre os três e oito anos de idade. A baixa estatura final é importante. Quase todos apresentam inteligência normal, e a sobrevivência até a idade adulta é comum⁽⁴⁾;

- **Forma atenuada (síndrome de Scheie)**: a sintomatologia destes pacientes costuma iniciar entre os cinco e 15 anos de idade e progride de forma lenta. O curso clínico é dominado por problemas ortopédicos e a altura final é normal ou quase normal, assim como o tempo de vida, o qual pode se mostrar reduzido pela doença cardíaca⁽⁴⁾.

Essa classificação, embora bastante utilizada, é um tanto arbitrária, uma vez que existem pacientes que apresentam quadros mistos que sobrepoem manifestações das diferentes formas mencionadas, atualmente sendo considerado cada fenótipo como um espectro contínuo de uma mesma doença⁽⁵⁾. Segundo publicações internacionais sugere-se



que o fenótipo mais grave é o mais comum⁽⁵⁻⁷⁾. Contudo, a análise de dados provenientes de publicações latino-americanas sugere que o fenótipo atenuado é o mais prevalente neste continente⁽⁷⁻⁹⁾.

A variabilidade clínica associada à MPS I é reflexo, em parte, da variação da medida da atividade enzimática associada a diferentes genótipos: quadros mais graves estariam os testes clínicos e bioquímicos, apesar de serem úteis para a confirmação do diagnóstico, associados a uma menor atividade enzimática, o inverso ocorrendo nos quadros mais leves⁽⁴⁾. Aproximadamente 240 diferentes mutações já foram descritas no gene IDUA⁽¹⁰⁾. Segundo Pastores e colaboradores⁽⁴⁾, essas mutações podem não predizer a gravidade da doença. Fatores como a idade de início dos sintomas, a presença de duas mutações associadas à ausência de atividade enzimática (mutações nulas) e de características clínicas específicas (como giba e atraso no desenvolvimento) são utilizados para designar a doença de maneira mais precisa⁽⁴⁾.

Não existe tratamento curativo para a MPS I. O manejo clínico dos pacientes envolve equipe multidisciplinar^(1, 4, 11-14) e inclui intervenções realizadas no nível do fenótipo clínico (como cirurgias para correção de hérnias) e no nível da proteína mutante (transplante de células hematopoiéticas (TCTH) e terapia de reposição enzimática (TRE))⁽¹⁵⁾. Outras estratégias, como uso de TRE intratecal, chaperonas, inibidores de síntese de substrato e terapia gênica, estão ainda em fase de desenvolvimento^(15, 16).

A MPS I, como a maioria das DL, é herdada de forma autossômica recessiva, sendo uma doença rara. A sua incidência mundial é bastante variável, sendo estimada entre 0,69 e 1,66 por 100.000 pessoas^(1, 5, 6, 17-20), contudo dados de triagem neonatal demonstraram incidência entre 1:7.353 (estado de Washington, EUA)⁽²¹⁾ a 1:14.567 (Missouri, EUA)⁽²²⁾.

Estimativas de incidência também variam de acordo com o fenótipo: entre aproximadamente, 1:100.000 nascidos vivos para o fenótipo Hurler, e até 1:800.000 para o fenótipo Scheie^(1, 4, 6, 17, 23). Em estudo de Pastores e colaboradores, no qual foram capturados dados clínicos de pacientes com MPS I a fim de caracterizar a evolução natural da doença, a distribuição da MPS I entre os sexos masculino e feminino mostrou-se semelhante, como esperado para uma doença autossômica recessiva. A maioria dos pacientes registrados era de origem caucasiana⁽⁴⁾.

Existem raros estudos epidemiológicos sobre a MPS I no Brasil. Segundo o Registro Brasileiro da doença, e que faz parte de um Registro Internacional, em 2010, estavam registrados 891 pacientes com MPS I em todo o mundo, sendo 82 no Brasil⁽²⁴⁾. A Rede MPS



Brasil cadastrou entre 2004 e 2013 197 pacientes brasileiros com MPS I⁽²⁵⁾. Em estudo brasileiro realizado em 2008 se identificaram 68 brasileiros vivos com MPS I naquele ano, estimando-se, assim, a prevalência mínima dessa doença no país em 1 / 2.700.000 habitantes⁽¹⁹⁾.

3. A TECNOLOGIA

Laronidase

Tipo: Medicamento/Intervenção terapêutica

Via de administração: Intravenosa

Nome comercial: ALDURAZYME®

Fabricante: GENZYME DO BRASIL LTDA®

Apresentação: Solução injetável, 2,9 mg/5 mL, um frasco-ampola acondicionado em cartucho de cartolina.

Registro na ANVISA: 125430017 - 22/08/2005

Indicação aprovada na ANVISA segundo a bula: ALDURAZYME® é indicado a pacientes com as formas Hurler e Hurler-Scheie da doença mucopolissacaridose I (MPS I) e a pacientes com a forma Scheie que apresentam sintomas de moderados a graves.

Indicação proposta pelo demandante: Reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo I (CID-10 E76.0).

Laronidase, IDUA recombinante (nome comercial: Aldurazyme®), é produzida pela Biomarin Pharmaceutical Inc.®, Novato, CA, EUA e distribuída pela Genzyme Corporation®, MA, EUA, a qual agora faz parte do grupo Sanofi®. É uma enzima produzida por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês (células CHO), e trata-se do fármaco disponível para o tratamento da MPS I^(15, 26, 27).

A dose recomendada para o tratamento com laronidase, de acordo com bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), é de 0,58 mg/kg de peso corporal



administrado uma vez por semana por infusão intravenosa (IV). Pré-tratamento com antipiréticos ou anti-histamínicos é recomendado 60 minutos antes do início da infusão⁽²⁸⁾.

O volume total da infusão é determinado pelo peso corporal do paciente e deve ser infundido ao longo de 3 a 4 horas. Pacientes com 20 kg ou menos devem receber um volume total de 100 mL. Pacientes com mais de 20 kg devem receber um volume total de 250 mL. A taxa inicial de infusão é de 10 mcg/kg/h e pode ser aumentada a cada 15 minutos durante a primeira hora, conforme a tolerância, até uma velocidade máxima de infusão de 200 mcg/kg/h ser atingida. A taxa máxima é então mantida para o restante da infusão (2-3horas)⁽²⁸⁾.

A alternativa existente à TRE é o TCTH, indicado principalmente para pacientes com até dois anos de idade e que apresentem quociente de inteligência (QI) acima de 70^(13, 29). É um procedimento associado à alta morbimortalidade, que parece ter resultados favoráveis também em desfechos neurológicos, ao contrário da TRE que tem efeitos somente em desfechos não-neurológicos⁽²⁾.

Desde 1980, o TCTH tem sido empregado como tratamento para a síndrome de Hurler, primeiramente utilizando medula óssea (TMO) e mais recentemente utilizando sangue de cordão umbilical⁽²⁾. O TCTH aumenta a expectativa de vida e causa melhora em muitas anormalidades sistêmicas, mas como mencionado é recomendado somente para pacientes com até dois anos de idade^(30, 31).

Entre os efeitos positivos dessa terapia se encontram a diminuição da hepatoesplenomegalia, da opacidade da córnea e das complicações cardiopulmonares, melhora da audição, do crescimento e desenvolvimento psicomotor, além de estar associada à preservação das funções cognitivas. A hidrocefalia também é prevenida ou estabilizada^(2, 30, 32). Segundo Wraith e colaboradores, o TCTH parece não ter efeito nas anormalidades esqueléticas, na valvulopatia cardíaca e no comprometimento ocular⁽²⁾. Segundo estudo de Fahnehjelm, entretanto, o TCTH parece reduzir, porém, não eliminar a opacidade da córnea⁽³³⁾.

Apesar de haver indicações para TCTH, poucos pacientes ainda buscam este tratamento como modalidade terapêutica no Brasil, possivelmente devido aos desafios clínicos e logísticos relacionados a esse procedimento, ou por atraso diagnóstico^(8, 29). Frisa-se que não estão disponíveis na literatura ensaios clínicos comparando os efeitos da TRE com os do TCTH.

O tratamento da MPS I com laronidase é considerado de alto custo e foi aprovado em 2003 pelas agências de regulação dos Estados Unidos e da Europa (FDA e EMAⁱ), além de outras agências internacionais.

ⁱ Os sítios eletrônicos dessas Agências são, respectivamente, www.fda.gov e www.ema.europa.eu/ema/



Laronidase possui registro na ANVISA desde 2005. Não existe opção terapêutica específica a laronidase no Brasil uma vez que a média de idade de diagnóstico desses pacientes no país é de 6 anos (72 meses)⁽³⁴⁾, e o TCTH costuma estar indicada para pacientes de até 2 anos de idade.

De acordo com estudo realizado em 2008, 88,2% dos pacientes brasileiros com MPS I estavam recebendo laronidase, usualmente por meio de processos judiciais (86,6%)⁽¹⁹⁾.

4. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE ESTUDOS SOBRE O TEMA

Parecer técnico-científico (PTC) foi elaborado com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da laronidase no tratamento da MPS I. Para sua elaboração, estabeleceu-se uma pergunta, cuja estruturação se encontra apresentada no Quadro 1.

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: *PubMed*, *Embase*, *Lilacs* e base de estudos controlados da colaboração *Cochrane*. Além disso, a pesquisa foi suplementada por consulta na base *ClinicalTrials.gov* para identificação de possíveis estudos previamente registrados e não publicados. A única restrição aplicada às buscas foi a data de publicação, sendo selecionados os estudos publicados até 31 de dezembro de 2016, sem restrição de idioma.

Quadro 1 - Pergunta estruturada utilizada para elaboração do PTC

População	Crianças e adultos com mucopolissacaridose tipo I
Intervenção	Laronidase (em monoterapia)
Comparador	Placebo
Desfechos	De maior relevância: sobrevida, qualidade de vida, número de infecções do trato respiratório, manifestações cardiológicas, eventos adversos, crises convulsivas, doenças osteoarticulares e doença ocular. De menor relevância: índice de apneia-hipopneia (IAH), teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), capacidade funcional, glicosaminoglicanos (GAGs) urinários, hepatomegalia, esplenomegalia, crescimento e estado nutricional, mielopatia e hidrocefalia, regressão neurológica, deficiência intelectual, distúrbios de comportamento, número de hospitalizações e número de otites.



A estratégia de busca utilizada no Pubmed/Medline, *ClinicalTrials.gov* e colaboração *Cochrane* foi a seguinte (em língua inglesa): (MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I OR MUCOPOLYSACCHARIDOSIS I) AND (LARONIDASE OR ENZYME REPLACEMENT THERAPY). No EMBASE e no LILACS foram utilizadas buscas expandidas com as seguintes palavras-chave em língua inglesa: mucopolysaccharidosis AND type AND i OR 'mucopolysaccharidosis'/exp OR mucopolysaccharidosis AND i combinadas a 'laronidase'/exp OR laronidase OR 'enzyme'/exp OR enzyme AND replacement AND ('therapy'/exp OR therapy).

Os critérios de inclusão dos estudos foram ensaios clínicos randomizados (ECR) nos quais a TRE com laronidase fosse utilizada para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de MPS I. Por se tratar de doença rara, caso fossem identificados menos de cinco estudos preenchendo o critério anterior, incluir-se-iam estudos com menor poder: ECR abertos e EC não-randomizados, controlados ou não (quasi-experimentos), desde que a amostra de pacientes fosse igual ou superior a cinco, e revisões sistemáticas com ou sem metanálise.

Foram prontamente excluídos estudos *in-vitro* ou em modelos animais, revisões não-sistemáticas, opiniões de especialistas ou estudos 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. A qualidade metodológica foi avaliada com base da Classificação de Nível de Evidência do *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*. Na Figura 1 é apresentado o fluxograma de seleção de evidências.

Vinte e três desfechos foram definidos *a priori* como sendo de relevância para este PTC (Quadro 1): sobrevida, qualidade de vida, número de infecções do trato respiratório, índice de apneia-hipopneia (IAH), teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), capacidade funcional medida através de escala da *New York Heart Association* (NYHA), capacidade funcional definida através de Capacidade Vital Forçada (CVF), manifestações cardiológicas (cardiomiopatia, medida através de índice de massa ventricular esquerda, e valvulopatia), eventos adversos (incluindo óbito), crises convulsivas, doença ósteo-articular (mobilidade articular), doença ocular, GAGs, hepatomegalia, esplenomegalia, crescimento e estado nutricional, mielopatia e hidrocefalia, regressão neurológica, deficiência intelectual, distúrbios de comportamento, número de hospitalizações, número de otites e custo-efetividade. Oito desses desfechos foram considerados como sendo de maior relevância (sobrevida, qualidade de vida, número de infecções do trato respiratório, manifestações cardiológicas, eventos adversos, crises convulsivas, doença osteo-articular e doença ocular), e tiveram a qualidade de evidência sistematicamente avaliada de acordo com critérios GRADE⁽³⁵⁻³⁷⁾. Para os desfechos



de menor relevância não foi feita avaliação de acordo com os critérios GRADE, porém foram considerados para análise da evidência os desfechos avaliados por no mínimo dois dos estudos incluídos no PTC, desde que de populações diferentes.

A definição dos critérios de relevância foi feita em reunião envolvendo especialistas da área e representantes de associação de pacientes.

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

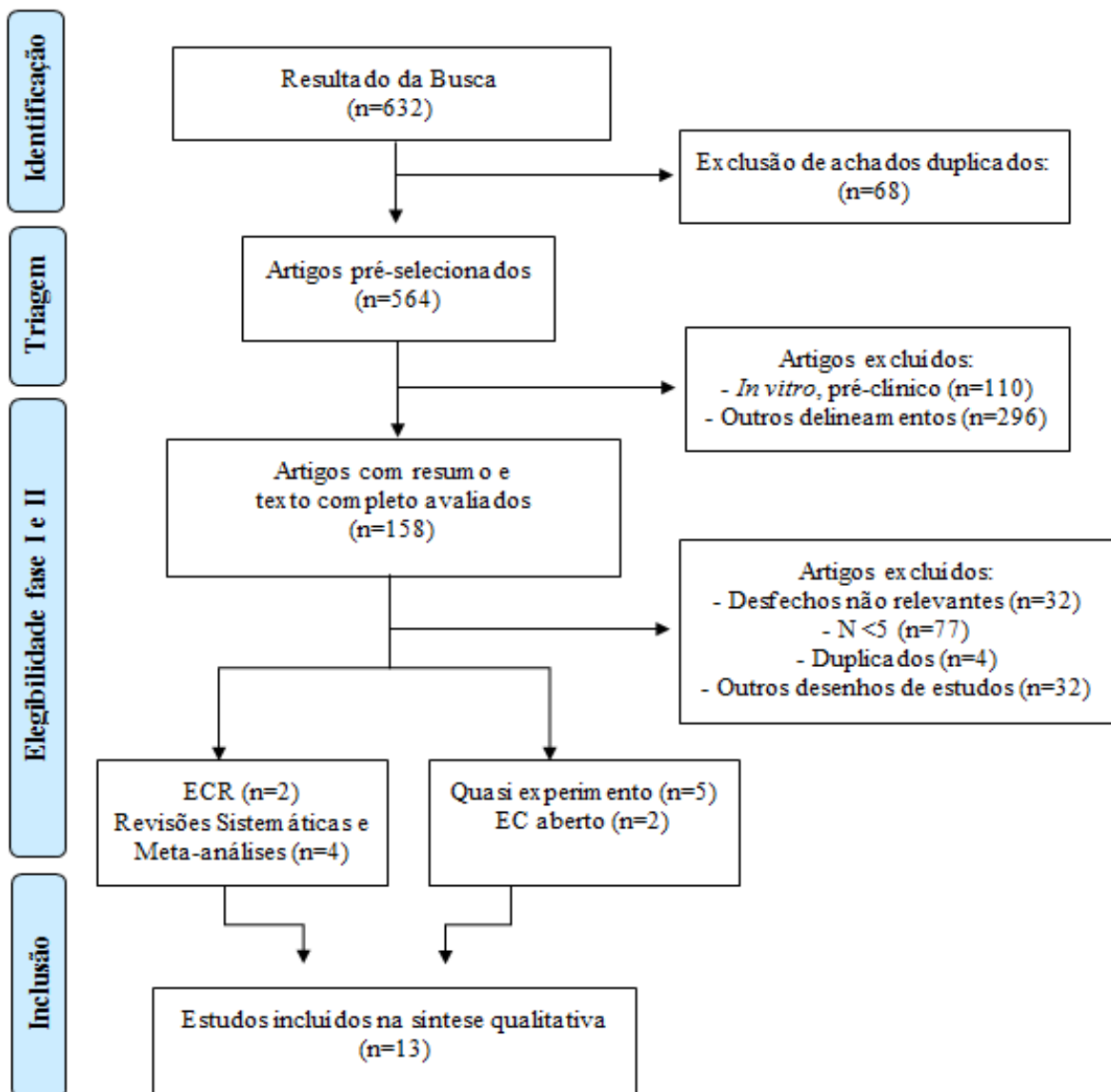


Figura 1 - Laronidase para MPS I: diagrama PRISMA (fluxograma para seleção de evidências)



5. RESULTADOS

Treze estudos preencheram os critérios de inclusão e estão resumidos nas Tabelas 1 e 2, sendo nove ensaios clínicos (Tabela 1) e 4 revisões sistemáticas (Tabela 2).

A tabela 3 indica os estudos incluídos que continham informações sobre os desfechos de relevância. Somente 5/8 dos desfechos de maior relevância (qualidade de vida, manifestações cardiológicas, eventos adversos, doença osteo-articular, doença ocular) tinham estudos que os avaliaram, e 5/14 dos de menor relevância (IAH, TC6M, glicosaminoglicanos (GAGs) urinários, hepatomegalia, crescimento e estado nutricional) foram avaliados por no mínimo dois dos estudos incluídos no PTC, de populações diferentes, e foram considerados para análise da evidência.

Dentre as quatro revisões sistemáticas, somente nas de Jameson e colaboradores⁽³⁸⁾ e El Dib e colaboradores⁽³⁹⁾ os grupos se propuseram a realizar metanálises, mas a escassez de dados e os critérios de inclusão limitados não permitiram que esse objetivo fosse atingido. Noh e colaboradores⁽⁴⁰⁾ incluíram dois relatos de casos do mesmo paciente, bem como um estudo retrospectivo, e não realizaram comparação entre os estudos incluídos. A única comparação feita foi entre dois estudos^(41, 42), que relataram dados da mesma população. Com relação à mortalidade, os participantes que faleceram geralmente tinham fenótipo grave e o óbito foi decorrente de complicações associadas à doença de base^(2, 42, 43).

Com relação à presença de anticorpos anti-laronidase, por ser um componente da avaliação de segurança da laronidase, Xue e colaboradores, assim como os estudos incluídos, mostram que, embora um elevado número de pacientes exibisse soroconversão, os resultados para esse desfecho foram altamente heterogêneos. Além disso, uma associação entre a presença de anticorpos e o desenvolvimento de efeitos adversos ou a redução do efeito do tratamento nos desfechos clínicos avaliados (CVF e TC6M) não foi demonstrada nesta metanálise. Neste estudo mostra-se ainda que pacientes com maior exposição a anticorpos anti-laronidase ao longo do tempo apresentam maior inibição da captação da enzima pelas células, podendo resultar em diminuição do efeito farmacodinâmico da enzima terapêutica administrada de forma exógena⁽⁴⁴⁾.



Tabela 1 - Ensaios clínicos sobre laronidase IV para MPS I

Autor	N	Desenho	Laronidase IV	Duração do estudo (semanas)	Idade no início do estudo (anos; amplitude)	Gravidade do fenótipo (n)	Desfechos primários	Desfechos secundários
Kakkis et al, 2001 ⁽²⁶⁾	10	Quasi-experimento	0,58 mg/kg semanal	52	12,4 (média; 5-22)	H=1; HS=8; S=1	Organomegalia e GAGs	Manifestações cardiológicas, EA, AM, doença ocular, IAH, capacidade funcional, crescimento
Wraith et al, 2004 ⁽⁴¹⁾	22 23	DC, ECR multicêntrico	0,58 mg/kg semanal vs. placebo	26	15,5 (média; 6-43)	H=1; HS=37; S=7	CVF e TC6M	Qualidade de vida, EA, AM, IAH, GAGs, hepatomegalia
Wraith et al, 2007 ⁽²⁾	16 4	Ensaio controlado multicêntrico aberto	0,58 mg/kg semanal vs. 1,16 mg/kg semanal	52	2,9 (média; 0,5-5,1)	H=16; HS=4	EA	Manifestações cardiológicas, EA, IAH, GAGs, hepatomegalia, crescimento, manifestações neurológicas
Sifuentes et al, 2007 ^{(27)*}	5	Extensão do Kakkis et al. (26)	0,58 mg/kg semanal	288	12 (média; 9-17)	HS=4; S=1	Organomegalia e GAGs	Manifestações cardiológicas, EA, AM, doença ocular, IAH, capacidade funcional, crescimento, manifestações neurológicas
Clarke et al, 2009 ^{(42)*}	45	Multicêntrico, ensaio de extensão não controlado	0,58 mg/kg semanal	182 ou 208	15,7 (média; 6,3-43,3)	HS=38; S=7	CVF e TC6M	Qualidade de vida, manifestações cardiológicas, EA, AM, doença ocular, IAH, GAGs, hepatomegalia, crescimento
Giugliani et al, 2009 ⁽⁴³⁾	8 8 8 9	ECR multicêntrico aberto	0,58 mg/kg semanal vs. 1,2 mg/kg quinzenal vs. 1,2 mg/kg semanal vs. 1,8 mg/kg quinzenal	26 ou 27	8,9 (média; 1,4-20,7)	H=10; HS=16; S=7	GAGs	EA, TC6M, hepatomegalia
Tylki-Szymanska et al, 2010 ⁽⁴⁵⁾	17	Quasi-experimento	0,58 mg/kg semanal	208	8,1 (média; 1-39)	H=10; HS=2; S=5	AM e qualidade de vida	-
Brands et al, 2013 ⁽⁴⁶⁾	8	Quasi-experimento	0,58 mg/kg semanal	193,6	5 (média; 1,3-9,3)	H=5; S=3	Manifestações	-



Autor	N	Desenho	Laronidase IV	Duração do estudo (semanas)	Idade no início do estudo (anos; amplitude)	Gravidade do fenótipo (n)	Desfechos primários	Desfechos secundários
Dualibi <i>et al</i> , 2016 ⁽⁴⁷⁾	9	Quasi-experimento	0,54 mg/kg semanal	88	8 (mediana; 3-20)	HS=8; S=1	cardiológicas Distúrbios do sono e da audição	IAH
Total*	142	-	-	Amplitude : 26-208	Amplitude: 0,5-43,3	H=43; HS=75; S=24		

Notas:

*Sifuentes *et al.*⁽²⁷⁾ é um estudo de seguimento de Kakkis *et al.*⁽²⁶⁾. Clarke *et al.*⁽⁴²⁾ é um estudo de seguimento de Wraith *et al.*⁽⁴¹⁾. Dados do mesmo estudo não incluídos em totalidade.

#Anti-histamínicos ou antipiréticos foram prescritos conforme necessário.

AM = amplitude de movimento articular.

CVF = capacidade vital forçada.

DC = duplo-cego.

ECR = ensaio clínico randomizado.

GAGs = glicosaminoglicanos urinários.

EA = evento adverso.

H = Hurler.

HS = Hurler-Scheie.

IAH = índice de apneia-hipopneia.

IV = intravenosa.

MPS I: Mucopolissacaridose tipo I.

S = Scheie.

TC6M = teste de caminhada de 6 minutos.



Tabela 2 - Revisões sistemáticas sobre laronidase IV para MPS I (n=4).

Autor	Artigos incluídos	N	Desenho
El Dib <i>et al</i> , 2007 ⁽³⁹⁾	Wraith <i>et al.</i> ⁽⁴¹⁾	45	RSL
Noh <i>et al</i> , 2014 ⁽⁴⁰⁾	Wraith <i>et al.</i> ⁽⁴¹⁾ Clarke <i>et al.</i> ⁽⁴²⁾ Wraith <i>et al.</i> ⁽²⁾ Sifuentes <i>et al.</i> ⁽²⁷⁾ Thomas <i>et al.</i> ⁽⁴⁸⁾ Jurecka <i>et al.</i> ⁽⁴⁹⁾ Braulín <i>et al.</i> ⁽⁵⁰⁾	77	RSL
Jameson <i>et al</i> , 2016 ⁽³⁸⁾	Wraith <i>et al.</i> ⁽⁴¹⁾	45	RSL
Xue <i>et al</i> , 2016 ⁽⁴⁴⁾	Wraith <i>et al.</i> ⁽⁴¹⁾ Clarke <i>et al.</i> ⁽⁴²⁾ Wraith <i>et al.</i> ⁽²⁾ Giugliani <i>et al.</i> ⁽⁴³⁾	98	RSL e metanálise

Notas:

MPS I: mucopolissacaridose tipo I.

RSL: revisão sistemática da literatura.

Tabela 3 – Desfechos de relevância definidos a priori e estudos que nos quais são avaliados. Desfechos apresentados por número de artigos incluídos na revisão sistemática

Desfecho	Número de artigos	Referências
Eventos Adversos	6	(2, 26, 27, 41, 42, 43)
IAH	6	(2, 26, 27, 41, 42, 47)
GAGs	6	(2, 26, 27, 41, 42, 43)
Hepatomegalia	6	(2, 26, 27, 41, 42, 43)
Manifestações cardiológicas	5	(2, 26, 27, 42, 46)
Doença osteo-articular	5	(26, 27, 41, 42, 45)
Crescimento e estado nutricional	4	(2, 26, 27, 42)
Qualidade de vida	4	(27, 41, 42, 45)
Doença ocular	3	(26, 27, 42)
TC6M	3	(41, 42, 43)
Capacidade Funcional (NYHA)*	2*	(26, 27)
Capacidade Funcional (CVF)	2	(41, 42)
Esplenomegalia*	2*	(26, 27)
Mielopatia e hidrocefalia	1	(27)
Regressão Neurológica	1	(2)
Crises Convulsivas	0	
Número de ITRs	0	
Número de hospitalizações	0	
Número de otites	0	
Deficiência intelectual	0	
Sobrevida	0	



Custo-efetividade	0
Distúrbios de comportamento	0

Notas:

CVF = capacidade vital forçada.

IAH = índice de apneia-hipopneia.

ITR= infecções do trato respiratório.

NYHA = Classificação da *New York Heart Association*.

5.1 Análise dos desfechos de maior relevância

A classificação GRADE para os desfechos de maior relevância com dados disponíveis é apresentada na tabela 4. Frisa-se, também, que existe discrepância entre os desfechos primários dos estudos incluídos na revisão sistemática (organomegalia, GAGs, TC6M, eventos adversos, qualidade de vida, doença osteo-articular, manifestações cardiológicas, distúrbios do sono e da audição) e os desfechos classificados como de maior relevância para fins desta revisão: somente quatro (qualidade de vida, manifestações cardiológicas, eventos adversos e doença osteo-articular) dos oito desfechos de maior relevância foram também avaliados como desfechos primários, mas somente por um estudo cada (Tabela 1).

Tabela 4 - Desfechos de maior relevância - avaliação das evidências pelo método GRADE

DESFECHO	Número de estudos	Número de pacientes	Reduzem a qualidade					Aumentam a qualidade		
			LM	IN	EI	IM	VP	Magnitude do efeito	Fatores de confusão residuais	Dose-resposta
Sobrevida*	0	0	-	-	-	-	-	-	-	
Qualidade de vida	4	67	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	
Número de infecções de vias respiratórias*	0	0	-	-	-	-	-	-	-	
Manifestações cardiológicas	5	83	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	
Eventos adversos	6	108	Não	Não	Não	Não	Sim	Larga	Não	
Crises convulsivas*	0	0	-	-	-	-	-	-	-	
Doença osteoarticular	6	92	Sim	Não	Não	Não	Sim	Larga	Não	
Doença ocular*	3	55	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	



Delineamento da melhor evidência: ECR.

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

Nível de evidência por desfecho na terapia avaliada:

Sobrevida*: Muito baixa

Qualidade de vida: Muito baixa

Número de infecções de vias respiratórias*: Muito baixa

Manifestações cardiológicas: Baixa

Eventos adversos: Alta

Crises convulsivas*: Muito baixa

Doença osteoarticular: Moderada

Doença ocular*: Muito baixa

Notas:

*Desfechos não contemplados em pelo menos dois estudos de populações diferentes e avaliação adequada antes e depois da intervenção, conforme definido a priori.

EI: evidência indireta.

IM: imprecisão.

IN: inconsistência.

LM: limitações metodológicas.

VP: viés de publicação.

5.1.1 Qualidade de vida

Nos estudos incluídos (n=4) foi avaliada a qualidade de vida através de diferentes instrumentos: Sifuentes e colaboradores e Tylki-Szymanska e colaboradores utilizaram o *MPS Health Assessment Questionnaire* (HAQ)^(27, 45, 51), enquanto nos outros estudos se utilizaram o HAQ ou Child HAQ (CHAQ), cujos resultados variam de 0 a 3. Não fica claro pela literatura disponível se o MPS-HAQ é um instrumento validado; o estudo de Tylki-Szymanska e colaboradores⁽⁴⁵⁾, por exemplo, cita como referência o mesmo um resumo publicado em congresso internacional⁽⁵¹⁾.

No estudo de Sifuentes e colaboradores⁽²⁷⁾, cinco pacientes responderam a 100 questões sobre trabalho, participação em esportes e em atividades de lazer. A maioria dos pacientes respondeu que os principais benefícios associados ao tratamento foram em energia e resistência, tornando-os relativamente independentes (higiene pessoal, vestir-se); em qualidade do sono; em autoestima; e na participação em atividades cotidianas. Os pacientes relataram que passaram a ter novos objetivos na vida, incluindo ir à faculdade, ter sua própria casa, casar e ter uma família, e divertir-se.

No estudo de Wraith e colaboradores⁽⁴¹⁾, a pontuação CHAQ/HAQ foi de 1,9 no grupo placebo e 2,0 no grupo da laronidase na primeira avaliação, sem diferença significativa entre



os grupos após o tratamento. Clarke e colaboradores⁽⁴²⁾, no estudo de seguimento, mostraram estabilização ou melhora nesse desfecho para 77% (27/35) dos pacientes avaliados.

Em Tylki-Szymanska e colaboradores⁽⁴⁵⁾ identificou-se melhora nas seguintes categorias do MPS-HAQ: comer/beber ($p= 0,028$), vestir ($p= 0,046$), escovar os dentes ($p= 0,043$), higiene pessoal ($p= 0,028$) e caminhar ($p= 0,028$). Por não ter grupo controle para comparação, não é possível inferir se a TRE foi responsável por esta mudança positiva ou se outros fatores não mensurados estão envolvidos.

Apesar de ter sido excluído da revisão sistemática por incluir dados retrospectivos e de pacientes que realizaram TCTH além de TRE isoladamente, no trabalho de Wyatt e colaboradores demonstrou-se melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida dos pacientes pediátricos incluídos no estudo⁽⁵²⁾.

Os dados sugerem, portanto, que o efeito da TRE na qualidade de vida dos pacientes ainda precisa ser melhor avaliado.

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

Apesar de se descreverem em quatro estudos incluídos na revisão sistemática a realização de ecocardiograma com avaliação de valvulopatia, em nenhum deles se apresentaram os dados pré e pós- TRE, não estando disponíveis resultados claros sobre o benefício da laronidase. Nos estudos mostra-se que alguns pacientes melhoram e outros pioram. No estudo de Kakkis e colaboradores regurgitação tricúspide ou pulmonar diminuíram em 4 participantes, porém regurgitação mitral piorou em dois⁽²⁶⁾. No trabalho de Sifuentes e colaboradores apenas três pacientes apresentaram melhora da insuficiência aórtica após seguimento, que em outros dois pacientes, permaneceu inalterada, assim como estabilização de regurgitação valvar mitral em quatro pacientes⁽²⁷⁾. Clarke e colaboradores descreveram a incidência de estenose aórtica como inalterada no seguimento, enquanto que a incidência de estenose mitral diminuiu⁽⁴²⁾. No estudo de Brands e colaboradores, o fato de valvulopatia estar presente em idade precoce, sendo todos os pacientes incluídos no estudo com idade inferior a 10 anos, sugere que apenas o início precoce do tratamento poderia reverter o acúmulo de GAGs nas valvas cardíacas⁽⁴⁶⁾.

A função cardíaca foi avaliada através do índice de massa ventricular esquerda em apenas dois estudos, nos quais não se demonstraram modificações após TRE com laronidase.



Sugere-se, portanto, que o efeito da TRE nas manifestações cardiológicas ainda precisa ser melhor avaliado.

5.1.3 Eventos adversos

O uso de laronidase foi seguro nos estudos incluídos, com eventos adversos leves na maioria dos casos e facilmente tratáveis, apesar de ocorrências relacionadas ao tratamento ou à infusão serem frequentes. Aqueles relatados em dois ou mais estudos foram erupção cutânea, urticária e febre. No único estudo placebo-controlado⁽⁴¹⁾ não se encontrou diferença significativa na ocorrência de eventos adversos entre os grupos.

Todos os óbitos relatados (n= 4) foram considerados não relacionados ao tratamento^(42, 43) e geralmente ocorreram em pacientes com fenótipo grave, decorrendo de complicações associadas à doença de base. Embora um elevado número de pacientes exibisse soroconversão, os resultados para este desfecho foram muito heterogêneos. Além disso, uma associação entre a presença de anticorpos, o desenvolvimento de efeitos adversos e os desfechos clínicos não foi demonstrada nos estudos incluídos⁽⁴⁴⁾. Os títulos de anticorpos IgG à laronidase parecem, ainda, diminuir com a continuidade do tratamento.

Os dados sugerem que a laronidase é segura como TRE em pacientes com MPS I.

5.1.4 Doença osteoarticular (mobilidade articular)

Em todos os artigos incluídos nos quais se relataram esse desfecho (n= 5), a doença osteoarticular foi avaliada por mobilidade articular através de amplitude de movimento (AM), medida por goniômetro (Tabela 1). Entretanto, os estudos demonstraram-se heterogêneos, pois os protocolos utilizados para a avaliação da AM diferem quanto ao lado medido, ao tipo de AM (ativo ou passivo) e às articulações avaliadas. A classificação GRADE para este desfecho foi MODERADA (Tabela 4). O resultado dos estudos incluídos sugere que a laronidase tem um efeito benéfico na flexão do ombro (melhora na AM variando de 17° a 33,5°).

Não foram localizados na literatura os valores considerados clinicamente relevantes, mas alguns autores, na MPS VI, consideram o aumento superior a 10° como significativo^(53, 54).



5.1.5 Doença ocular

Queixas oftalmológicas são extremamente comuns em pacientes com MPS I e opacidade de córnea afeta a grande maioria dos pacientes com esta condição^(1, 55-59). Este desfecho não pôde ser adequadamente avaliado de acordo com os critérios definidos a priori porque não havia dados comparáveis de antes e depois do tratamento, não existindo consenso na literatura sobre o benefício da TRE^(9, 26, 27, 42, 58). Kakkis e colaboradores descreveram alguma melhora na acuidade visual em três pacientes, sem melhora na opacidade da córnea⁽²⁶⁾, contrariamente aos resultados de Sifuentes e colaboradores⁽²⁷⁾, trabalho de seguimento no qual se demonstrou pequena melhora em um paciente. Por fim, Clarke e colaboradores mostraram que 24% dos pacientes (9/37) melhoraram a acuidade visual, também sem benefício na opacidade da córnea⁽⁴²⁾.

Sugere-se, portanto, pela avaliação dos dados que o efeito da laronidase na doença ocular ainda precisa ser melhor avaliado.

5.2 Análise dos desfechos de menor relevância

Os desfechos que serão descritos a seguir foram avaliados por mais de um estudo em populações diferentes: IAH, TC6M, GAGs urinários, hepatomegalia, crescimento e estado nutricional. Para os seguintes desfechos apenas um estudo, ou dois estudos avaliando a mesma população, foram localizados, impedindo a comparação e avaliação adequada: mieelopatia e hidrocefalia, capacidade funcional (CVF e classificação NYHA) esplenomegalia e regressão neurológica. Para os seguintes desfechos, não foram encontrados dados nos estudos incluídos neste PTC: deficiência intelectual, distúrbios de comportamento, número de hospitalizações, número de otites e custo-efetividade.

5.2.1 Teste da caminhada dos 6 minutos

O TC6M é um desfecho substituto de avaliação do sistema cardiopulmonar, que integra a capacidade respiratória, cardiovascular e o sistema muscoesquelético; porém, para realizá-lo satisfatoriamente, é necessário que o indivíduo compreenda a tarefa e seja colaborativo, o que pode dificultar o teste em crianças e pacientes com alterações neurocognitivas. Um dos parâmetros mais utilizados na literatura é da *American Thoracic Society*



(ATS), que considera a média de 54 m (intervalo de confiança de 95% (IC 95%) de 37-71 m) como uma mudança clinicamente significativa⁽⁶⁰⁾. Em contrapartida, há autores que, baseados na inferência estatística combinando dados de outros estudos prospectivos, sugerem que este valor seja de 35 m, correspondendo à mudança de 10%⁽⁶¹⁾.

Estudo recente revisou sistematicamente as diferenças clínicas mínimas (MCIDs) para o TC6M em doenças respiratórias, cardiovasculares ou musculoesqueléticas. Entre os 17 estudos identificados, nenhum incluiu pacientes com DL e os intervalos de MCID identificados para o TC6M para doenças respiratórias, cardiovasculares, musculares e outras foram de 11–54 m, 23–45 m, 26 m e 18 m respectivamente⁽⁶²⁾.

Embora ainda não haja conclusões definitivas sobre qual parâmetro considerar para mudança clinicamente significativa, é razoável adotar a mudança média preconizada pela ATS. No estudo de Wraith *et al.*⁽⁴¹⁾, os pacientes que receberam laronidase mostraram uma média de 38,1 m de aumento na distância percorrida no TC6M comparado com o grupo placebo ($338,8 \pm 127,1$ versus $348,3 \pm 128,8$; mediana 38,5; $p=0,066$). O efeito do tratamento atingiu significância estatística ($p=0,039$) quando levado em consideração centro de estudo, sexo e o basal para TC6M, altura e volume hepático através do método ANCOVA. Clarke e colaboradores⁽⁴²⁾ descreveram melhora no TC6M em 50% dos pacientes, estabilização em 28% e declínio em 23%. Em Giugliani e colaboradores⁽⁴³⁾, a média de melhora na distância caminhada foi de 20 m (IC 95% 10-49 m). Nenhuma alteração consistente relacionada à dose de tratamento foi observada no TC6M.

Sugere-se pela análise dos dados que o efeito da laronidase na modificação do TC6M ainda precisa ser melhor avaliado.

5.2.2 Índice de Apnéia-Hipoapnéia

Sifuentes e colaboradores⁽²⁷⁾ relataram que 4/5 dos pacientes apresentaram melhora ou estabilização após o tratamento e o número médio de episódios de apneia diminuiu de 2,2 para 1,0 após 6 anos de seguimento. O IAH melhorou de 1,1 para 0,6 no seguimento. Os pacientes sem obstrução das vias aéreas apresentaram aumento no IAH no estudo realizado por Wraith e colaboradores⁽²⁾, que relatou seis pacientes com IAH normal no início do estudo, dos quais quatro permaneceram estáveis e os outros dois pioram. No subgrupo que apresentou IAH alterada no início do estudo ($n=9$), a alteração mediana do IAH foi reduzida de 45,3 para 39,6 eventos por hora, correspondendo a uma diminuição de 8,5%. Cinco pacientes



tiveram adenoidectomia e/ou amigdalatectomia, o que pode ser um fator de confusão. Finalmente, Clarke e colaboradores⁽⁴²⁾ descreveram uma melhora significativa em 94% dos pacientes incluídos no estudo.

Assim, a modificação do IAH foi avaliada apenas em dois estudos de populações diferentes, com resultados contraditórios por meio dos quais não é possível demonstrar benefício da laronidase nesse desfecho. Nos estudos também não incluem grupo controle.

5.2.3 Excreção de GAGs urinários

A excreção de GAGs urinários (razão GAG/creatinina urinária) foi inicialmente estabelecida como uma ferramenta de rastreio e diagnóstico para as MPS^(63, 64). Não há evidência que este marcador bioquímico seja útil para monitorar a carga corporal total, uma vez que provavelmente represente o depósito renal de GAGs⁽⁶⁵⁾. Além disso, esse desfecho varia de acordo com a estatura, peso, idade e pode ser afetado por dano tecidual e função renal⁽⁶⁵⁾, variando amplamente para cada indivíduo e dificultando a interpretação. Todavia, na ausência de outros marcadores úteis, esse desfecho é geralmente estudado, já que a urina é de fácil coleta e análise.

Em Wraith e colaboradores⁽⁴¹⁾, a excreção urinária de GAGs diminuiu significativamente no grupo laronidase, com redução média de 54,1%, enquanto o grupo placebo (n=22) teve um aumento médio de 47,3% (p<0,001). No grupo laronidase, a redução média para níveis próximos da normalidade ocorreu por volta da 4ª semana e foi mantida durante todo o tratamento.

Sifuentes e colaboradores⁽²⁷⁾ descreveram que as reduções do basal na excreção urinária de GAGs variaram de 69,1% a 88,4%, com uma média de redução de 76,9% (p<0,0004). Em 2007, Wraith e colaboradores⁽²⁾ demonstraram que, após o início do tratamento com laronidase, os níveis de GAGs na urina apresentaram declínio acentuado nas primeiras 13 semanas, com redução média de 61,3% (59,1% para os pacientes tratados com 100 U/kg ao longo de todo estudo; e 67,7% para os 4 pacientes que receberam 200 U/kg após a 26ª semana). Nos pacientes tratados com 200 U/kg após a 26ª semana houve redução média adicional de 8,6% (n=4).

Em Giugliani e colaboradores⁽⁴³⁾ os quatro regimes de tratamento foram eficientes para reduzir os níveis de GAGs urinários. O grupo tratado com 100 U/kg/semana teve uma redução média de 58%, no grupo tratado com 200 U/kg/semana a redução foi de 66%, a



redução do grupo tratado com 200 U/kg a cada duas semanas foi de 66% e no grupo tratado com 300 U/kg a cada duas semanas a redução média foi de 63%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os quatro regimes de tratamento.

No estudo de Clarke e colaboradores⁽⁴²⁾ houve redução significativa nas 12 primeiras semanas de tratamento (queda de 60 a 70%). A média basal de excreção GAGs era de $220,9 \pm 90,3$, passando para $54,3 \pm 31,1$ ao final do estudo.

Assim, em todos os estudos nos quais se relatou esse desfecho, houve redução estatisticamente significativa comparada ao placebo ou aos valores pré-TRE.

5.2.4 Hepatomegalia

As modificações no volume hepático foram aferidas de modo heterogêneo, seja pela metodologia utilizada (ressonância magnética, tomografia computadorizada (TC), ecografia e palpação abdominal), ou pelo modo como estão demonstradas as medidas (volume total ou comprimento de eixos). Wraith e colaboradores⁽²⁾ avaliaram o tamanho do fígado ao exame físico. O tamanho do fígado diminuiu de 6,0 para 1,7 cm (redução de 69,5%). Já em Sifuentes e colaboradores⁽²⁷⁾ a média do volume hepático diminuiu de 3,42% do peso corporal para 1,84% após tratamento ($p < 0,0001$).

Em Clarke e colaboradores⁽⁴²⁾ o volume hepático diminuiu de 3,54% do peso corporal para 2,04%, normalizando em 92% dos pacientes. Em Giugliani e colaboradores⁽⁴³⁾ o volume do fígado foi avaliado por TC e o grupo que recebeu a dose de 0,58 mg/kg/semana apresentou redução levemente menor na média do volume hepático (26%), comparado aos grupos 1,2 mg/kg/2 semanas e 1,2 mg/kg/semana (ambos 31%) e ao grupo 1,8 mg/kg/2 semanas (32%), sem diferença estatisticamente significativa.

Assim, houve redução estatisticamente significativa da hepatomegalia nos estudos em que se avaliaram este desfecho variando a magnitude do resultado de acordo com o método de avaliação.



5.2.5 Crescimento e estado nutricional (altura e velocidade de crescimento)

Nos estudos incluídos se relataram efeitos positivos da laronidase nos parâmetros antropométricos^(2, 26, 27, 42). No trabalho de Kakkis e colaboradores, a média da estatura aumentou 6 cm (5%) nos 6 pacientes pré-puberais, o que também ocorreu com a média da velocidade de crescimento. Com relação ao peso, a média da velocidade de ganho ponderal aumentou durante o tratamento ($p=0,04$), apesar de 2/5 dos pacientes continuarem abaixo do percentil cinco ao final do estudo⁽²⁶⁾. No trabalho de Sifuentes e colaboradores o ganho estatural foi maior no grupo que iniciou a TRE na fase pré-puberal, sendo a média do ganho 33 cm após 6 anos, ou seja, 27% com relação ao basal desses pacientes⁽²⁷⁾. Em Wraith e colaboradores, três pacientes com síndrome de Hurler mostraram melhora no escore z de peso após 52 semanas de estudo⁽²⁾.

Pela análise desses dados sugere-se que o efeito da laronidase na modificação do crescimento e estado nutricional ainda precisa ser melhor avaliado, por meio de dados robustos de comparação pré e pós TRE.

5.3 Discussão

A MPS I é uma doença ultra-rara, grave, que não está incluída no Programa Nacional de Triagem Neonatal e sem tratamento alternativo após os dois anos de idade. A interpretação da evidência disponível deve considerar esses fatos, como abaixo exposto.

Dada a existência de apenas dois ECR, sendo um duplo-cego, foram avaliados também ensaios clínicos abertos prospectivos nos quais se investigaram desfechos relevantes e com tamanho amostral igual ou superior a 5. Observa-se que nos estudos foi incluído pequeno número de pacientes, os quais, entretanto, possuíam idades (< um ano, crianças, adolescentes e adultos) e manifestações fenotípicas variáveis (Hurler, Hurler-Scheie e Scheie). Os critérios de inclusão adotados nessa revisão, entretanto, não permitiram a avaliação de estudos nos quais se sugerisse que o uso de laronidase associa-se ao aumento da sobrevida de pacientes com MPS I⁽⁹⁾, e que essa intervenção, se realizada em idade mais precoce, apresenta maiores benefícios⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾. Dornelles e colaboradores⁽⁹⁾, em estudo retrospectivo e controlado em que avaliaram 9 pacientes brasileiros sem TRE e 15 em tratamento, identificaram-se que pacientes com MPS I em TRE apresentaram, de forma clinicamente relevante menores taxas de



mortalidade quando comparados a pacientes sem tratamento. Os pacientes em tratamento apresentaram probabilidade de sobrevida após 7 anos do início dos sintomas de 83,9%, enquanto essa taxa foi de 41,7% para pacientes não-tratados.

No estudo de Gabrielli e colaboradores⁽⁶⁶⁾ 2 irmãos com diagnóstico de MPS I foram acompanhados por 5 anos. Um deles iniciou TRE com laronidase aos cinco meses (pré-sintomático) e sua irmã iniciou TRE aos cinco anos (em fase sintomática). Após cinco anos de acompanhamento, o irmão com início de tratamento mais precoce apresentava somente opacidade de córnea; a irmã, apesar de apresentar melhora clínica ou estabilização de algumas manifestações clínicas, persistiu com disostose múltipla, comprometimento cardíaco e opacidade de córnea. Os achados foram corroborados por artigo posterior do mesmo grupo⁽⁶⁷⁾, após 12 anos de acompanhamento em TRE dos mesmos irmãos. No seguimento, a aparência facial, a taxa de crescimento linear e os volumes de fígado e baço do irmão com início de TRE aos 5 meses eram normais. Além disso, os graus de comprometimento articular, vertebral e cardíaco foram considerados mínimos comparados aos de sua irmã.

Al-Sannaa e colaboradores⁽⁶⁸⁾ descreveram uma série de casos retrospectiva de pacientes Hurler-Scheie, avaliando a resposta à TRE em irmãos com essa condição. A média de idade ao diagnóstico foi de 5,6 e 0,5 anos para os irmãos mais velhos e mais novos, respectivamente. Já a média de idade ao início da TRE foi de 7,9 e 1,9 anos para os irmãos mais velhos e mais novos, respectivamente. A melhora ou estabilização dos sinais e sintomas foi mais notável em irmãos mais jovens. Organomegalias presentes ao início da TRE melhoraram nos irmãos mais jovens e mais velhos. Além disso, sintomas cardíacos, muscoesqueléticos e cognitivos em sua maioria não se desenvolveram ou progrediram com o início da TRE nos irmãos mais novos.

A questão da intervenção precoce é de fundamental importância para a análise das evidências disponíveis, uma vez que a média de idade dos pacientes incluídos nos estudos da presente revisão sistemática foi aproximadamente de 10 anos. Ou seja, benefícios adicionais ou de maior magnitude podem não ter sido encontrados nos estudos pela inclusão de pacientes com doença já estabelecida.

Entre os oitos desfechos eleitos como de maior relevância, constatou-se benefício para eventos adversos e doença osteoarticular. Para os demais desfechos (n=6), ou o benefício não foi demonstrado apesar da existência de estudos (como no caso da qualidade de vida) ou o benefício não foi demonstrado pela ausência de estudos (como em sobrevida, número de infecções do trato respiratório e crises convulsivas). No caso da qualidade de vida, a ausência



de benefício demonstrada pode, pelo menos em parte, ser explicada pelo tipo de questionário utilizado na maioria dos estudos – questionários para avaliação genérica da qualidade de vida e que não levam em consideração aspectos específicos dessas doenças, e um questionário específico que provavelmente não se encontra validado (o MPS-HAQ).

Entre os de menor relevância, constatou-se benefício para excreção de GAGs urinários e hepatomegalia.

Laronidase parece ser segura nas populações estudadas. Apesar da ocorrência de eventos adversos relacionados ao tratamento ou à infusão serem frequentes, são, na maioria dos casos, leves e facilmente tratáveis. O desenvolvimento de anticorpos IgG à laronidase também é frequente, porém, não parece estar relacionado com a presença ou não de eventos adversos e seus títulos parecem diminuir com a continuidade do tratamento.

Dessa forma, apesar das evidências disponíveis para os desfechos de maior relevância serem baixas (somente para AM é moderada), existe recomendação (fraca) a favor da inclusão da laronidase no Sistema Único de Saúde (SUS), desde que os pacientes sejam providos também das outras intervenções necessárias para o seu manejo. Frisa-se que a evidência em relação à segurança é alta, ou seja, o medicamento é seguro. A recomendação a favor da inclusão sustenta-se, também, pela ausência de alternativa de tratamento. Não existem estudos comprovando, por exemplo, a eficácia da fisioterapia como estratégia de tratamento único para estes pacientes.

6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A fim de estimar os possíveis gastos com a incorporação de laronidase, foi elaborado um modelo de impacto orçamentário, assumindo que o primeiro ano de incorporação do medicamento seria em 2018, o impacto foi calculado para os 3 primeiros anos após a incorporação, para sua construção foram feitos os seguintes pressupostos:

- A população inicial baseou-se na prevalência de 1/2.700.000 publicada no estudo de Boy, 2011. A estimativa da população brasileira foi retirada do site do IBGE, para o ano de 2017.
- A incidência a partir do ano de incorporação assumida foi de 1/100.000 nascidos vivos. Assumiu-se que a incidência no Brasil seria próxima a de estimativas internacionais, após elaboração de um protocolo brasileiro para ampliar o diagnóstico da doença.



- O preço de aquisição assumido foi a média encontrada na Base SIASG através do sítio Banco de Preços em Saúde com o valor de R\$ 1.346,79. Todos os registros de compras a partir dos quais a média foi construída referem-se a compras feitas pelo Departamento de Logística/Secretaria Executiva do Ministério da Saúde, para atender a demandas judiciais.
- De forma conservadora, optou-se por desconsiderar a morte de pacientes devido à falta de dados robustos de mortalidade nessa população no Brasil.
- Foram realizados dois cenários considerando diferentes médias de peso dos pacientes tratados. O primeiro considerando uma média de 20 kg e o segundo uma média de 30 kg por paciente, de acordo com a idade esperada para diagnóstico e início do tratamento.
- A dose considerada foi aquela prevista na bula do medicamento, 0,58 mg/kg. Assumiu-se que não haveria fracionamento de doses.
- Assumiu-se que todos os pacientes diagnosticados receberiam o tratamento pelo SUS.
- Foram apenas computados os gastos adicionais decorrentes da aquisição de laronidase, e não foram descontados custos referentes a outros tratamentos.

Desta forma foi possível calcular uma estimativa de população para os próximos 3 anos, conforme apresentado na tabela 5:

Tabela 5 - Estimativa da população a ser tratada:

Ano	Nascidos vivos	Novos casos	Total
2017	-	-	77
2018	2.787.981	28	105
2019	2.754.779	28	132
2020	2.722.654	27	160

Com base na população calculada na Tabela acima foram estabelecidos dois possíveis cenários para incorporação, o primeiro considera que a média de peso dos pacientes a receber tratamento seria de 20 kg, o que equivale a tratamento com 4 ampolas de laronidase por paciente, conforme a posologia preconizada em bula. O segundo considera uma média de



peso de 30 kg por paciente, ou 6 ampolas de laronidase. Os dois cenários estão apresentados nas Tabelas 6 e 7:

Tabela 6 - Estimativa de impacto orçamentário considerando uma média de 20 kg por paciente

Ano	Impacto Orçamentário
2018	R\$ 29.355.450,75
2019	R\$ 37.072.485,09
2020	R\$ 44.699.526,84
Total	R\$ 111.127.462,68

Tabela 7 - Estimativa de impacto orçamentário considerando uma média de 30 kg por paciente

Ano	Impacto Orçamentário
2018	R\$ 44.033.176,12
2019	R\$ 55.608.727,64
2020	R\$ 67.049.290,26
Total	R\$ 166.691.194,02

Com isso, a estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de laronidase estaria entre R\$ 29 milhões a R\$ 44 milhões no primeiro ano de incorporação.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Tão importante quanto a inclusão de laronidase ao SUS, é a recomendação de que sejam implementadas políticas de saúde e educacionais no Brasil e que permitam o diagnóstico precoce dos pacientes (ou seja, antes dos dois anos de idade), a fim de possibilitar a realização de TCTH quando indicado, o início precoce da TRE, e o aconselhamento genético. Ademais, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Doença deve estabelecer de forma clara os critérios para início e interrupção do tratamento.

Assim, a CONITEC em sua 55ª reunião ordinária realizada nos dias 03 e 04 de maio de 2017, recomendou preliminarmente a incorporação no SUS da laronidase para reposição enzimática em pacientes com mucopolissacaridose tipo I.



A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação.

8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública deste relatório foi realizada entre os dias 13/05/2017 e 01/06/2017.

Foram recebidas 348 contribuições, sendo 340 pelo formulário de experiência ou opinião e 8 pelo formulário técnico-científico. No que diz respeito às características das 340 contribuições pelo formulário de experiência ou opinião analisadas, 337 contribuições foram de pessoa física e 3 de pessoa jurídica; 50% da região Sul; 31% do sudeste, 18% nordeste e 1% Canto Oeste. 74% se declarou mulher, 82% de cor branca e 51% ter entre 40 a 50 anos. O percentual de concordância com a recomendação da CONITEC foi de 100%. Dos 08 formulários técnico-científico enviados e analisados, 7 foram de pessoa física (4 de profissionais de saúde, 2 interessados e 1 familiar) e 1 de pessoa jurídica. Das 7 contribuições de pessoa física, 57% se declarou mulher, 71% de cor branca e 43% ter entre 40 a 50 anos. Todas as 8 contribuições recebidas pelo formulário técnico-científico se declaravam favoráveis à recomendação da CONITEC e apenas 1 apresentou argumentos científicos.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

A CONITEC em sua 57ª reunião ordinária realizada nos dias 05 e 06 de julho de 2017, recomendou por unanimidade a incorporação da laronidase para reposição enzimática em pacientes com mucopolissacaridose tipo I conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 275/2017.



10. DECISÃO

PORTARIA Nº 37, DE 31 DE AGOSTO DE 2017

Torna pública a decisão de incorporar a laronidase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo I, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Fica incorporada a laronidase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo I, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art.2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art.3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <http://conitec.gov.br>

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Publicada no DOU Nº 170, segunda-feira, 4 de setembro de 2017, seção 1, pág. 52



10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. . In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, et al., editors. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
2. Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics*. 2007;120(1):e37-46.
3. Soliman OI, Timmermans RG, Nemes A, Vletter WB, Wilson JH, ten Cate FJ, et al. Cardiac abnormalities in adults with the attenuated form of mucopolysaccharidosis type I. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(5):750-7.
4. Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JT, Guffon N, Kaplan P, et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Mol Genet Metab*. 2007;91(1):37-47.
5. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:24.
6. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet*. 1997;101(3):355-8.
7. Beck M, Arn P, Giugliani R, Muenzer J, Okuyama T, Taylor J, et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med*. 2014;16(10):759-65.
8. Muñoz-Rojas MV, Bay L, Sanchez L, van Kuijck M, Ospina S, Cabello JF, et al. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(5):1029-37.
9. Dornelles AD, de Camargo Pinto LL, de Paula AC, Steiner CE, Lourenço CM, Kim CA, et al. Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis Type I among patients followed within the MPS Brazil Network. *Genet Mol Biol*. 2014;37(1):23-9.
10. The Human Gene Mutation Database [Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>].
11. Pastores GM, Meere PA. Musculoskeletal complications associated with lysosomal storage disorders: Gaucher disease and Hurler-Scheie syndrome (mucopolysaccharidosis type I). *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(1):70-8.
12. Pastores GM. Musculoskeletal complications encountered in the lysosomal storage disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):937-47.



13. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA, ICPoMaToM. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009;123(1):19-29.
14. Turra GS, Schwartz IV. Evaluation of orofacial motricity in patients with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(3):254-60.
15. Schwartz IV, Souza CF, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4 Suppl):S8-19.
16. Giugliani R, Federhen A, Vairo F, Vanzella C, Pasqualim G, da Silva LM, et al. Emerging drugs for the treatment of mucopolysaccharidoses. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2016;21(1):9-26.
17. Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, MacDonald E, Thunem NY. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet*. 1990;85(3):389-90.
18. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249-54.
19. Boy R, Schwartz IV, Krug BC, Santana-da-Silva LC, Steiner CE, Acosta AX, et al. Ethical issues related to the access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type I. *J Med Ethics*. 2011;37(4):233-9.
20. 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.
21. Elliott S, Buroker N, Cournoyer JJ, Potier AM, Trometer JD, Elbin C, et al. Pilot study of newborn screening for six lysosomal storage diseases using Tandem Mass Spectrometry. *Mol Genet Metab*. 2016;118(4):304-9.
22. Hopkins PV, Campbell C, Klug T, Rogers S, Raburn-Miller J, Kiesling J. Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri. *J Pediatr*. 2015;166(1):172-7.
23. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999;105(1-2):151-6.
24. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr*. 2012;171(6):911-9.
25. 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.
26. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med*. 2001;344(3):182-8.



27. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diament M, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab.* 2007;90(2):171-80.
28. Genzyme. 2016 [Available from: <https://www.aldurazyme.com/>].
29. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, Vieira T, Artigalás O, Pinto LL, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol.* 2010;33(4):589-604.
30. Boelens JJ. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(2-3):413-20.
31. Vellodi A, Young EP, Cooper A, Wraith JE, Winchester B, Meaney C, et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Arch Dis Child.* 1997;76(2):92-9.
32. Clarke LA. The mucopolysaccharidoses: a success of molecular medicine. *Expert Rev Mol Med.* 2008;10:e1.
33. Fahnehjelm KT, Törnquist AL, Malm G, Winiarski J. Ocular findings in four children with mucopolysaccharidosis I-Hurler (MPS I-H) treated early with haematopoietic stem cell transplantation. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84(6):781-5.
34. Vieira T, Schwartz I, Munoz 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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(7650):924-6.
38. Jameson E, Jones S, Remington T. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD009354.
39. El Dib RP, Pastores GM. Laronidase for treating mucopolysaccharidosis type I. *Genet Mol Res.* 2007;6(3):667-74.
40. Noh H, Lee JI. Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(3):215-24.



41. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr*. 2004;144(5):581-8.
42. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics*. 2009;123(1):229-40.
43. Giugliani R, Rojas VM, Martins AM, Valadares ER, Clarke JT, Goes JE, et al. A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab*. 2009;96(1):13-9.
44. Xue Y, Richards SM, Mahmood A, Cox GF. Effect of anti-laronidase antibodies on efficacy and safety of laronidase enzyme replacement therapy for MPS I: A comprehensive meta-analysis of pooled data from multiple studies. *Mol Genet Metab*. 2016;117(4):419-26.
45. Tyłki-Szymanska A, Marucha J, Jurecka A, Syczewska M, Czartoryska B. Efficacy of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase) on restricted range of motion of upper extremities in mucopolysaccharidosis type I patients. *J Inher Metab Dis*. 2010;33(2):151-7.
46. 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 Inher Metab Dis*. 2013;36(2):227-34.
47. Dualibi AP, Martins AM, Moreira GA, de Azevedo MF, Fujita RR, Pignatari SS. The impact of laronidase treatment in otolaryngological manifestations of patients with mucopolysaccharidosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(5):522-8.
48. Thomas JA, Jacobs S, Kierstein J, Van Hove J. Outcome after three years of laronidase enzyme replacement therapy in a patient with Hurler syndrome. *J Inher Metab Dis*. 2006;29(6):762.
49. Jurecka A, Marucha J, Jurkiewicz E, Rozdzyńska-Swiatkowska A, Tyłki-Szymanska A. Enzyme replacement therapy in an attenuated case of mucopolysaccharidosis type I (Scheie syndrome): a 6.5-year detailed follow-up. *Pediatr Neurol*. 2012;47(6):461-5.
50. Braunlin EA, Berry JM, Whitley CB. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *Am J Cardiol*. 2006;98(3):416-8.
51. Hendriksz CJ, Berger KI, Lampe C, Kircher SG, Orchard PJ, Southall R, et al. Health-related quality of life in mucopolysaccharidosis: looking beyond biomedical issues. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):119.
52. Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess*. 2012;16(39):1-543.



53. Harmatz P, Kramer WG, Hopwood JJ, Simon J, Butensky E, Swiedler SJ, 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; discussion 57.
54. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, 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. *J Pediatr.* 2006;148(4):533-9.
55. Caruso RC, Kaiser-Kupfer MI, Muenzer J, Ludwig IH, Zasloff MA, Mercer PA. Electroretinographic findings in the mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology.* 1986;93(12):1612-6.
56. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol.* 2006;51(1):1-17.
57. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. *Eye (Lond).* 2006;20(5):553-63.
58. Pitz S, Ogun O, Bajbouj M, Arash L, Schulze-Frenking G, Beck M. Ocular changes in patients with mucopolysaccharidosis I receiving enzyme replacement therapy: a 4-year experience. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(10):1353-6.
59. Fahnehjelm KT, Törnquist AL, Winiarski J. Ocular axial length and corneal refraction in children with mucopolysaccharidosis (MPS I-Hurler). *Acta Ophthalmol.* 2012;90(3):287-90.
60. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
61. Puhan MA, Mador MJ, Held U, Goldstein R, Guyatt GH, Schunemann HJ. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2008;32(3):637-43.
62. Schrover R, Evans K, Giugliani R, Noble I, Bhattacharya K. Minimal clinically important difference for the 6-min walk test: literature review and application to Morquio A syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):78.
63. Gallegos-Arreola MP, Machorro-Lazo MV, Flores-Martinez SE, Zuniga-Gonzalez GM, Figuera LE, Gonzalez-Noriega A, et al. Urinary glycosaminoglycan excretion in healthy subjects and in patients with mucopolysaccharidoses. *Arch Med Res.* 2000;31(5):505-10.
64. Byers S, Rozaklis T, Brumfield LK, Ranieri E, Hopwood JJ. Glycosaminoglycan accumulation and excretion in the mucopolysaccharidoses: characterization and basis of a diagnostic test for MPS. *Mol Genet Metab.* 1998;65(4):282-90.



65. Mabe P, Valiente A, Soto V, Cornejo V, Raimann E. Evaluation of reliability for urine mucopolysaccharidosis screening by dimethylmethylen blue and Berry spot tests. *Clin Chim Acta*. 2004;345(1-2):135-40.
66. Gabrielli O, Clarke LA, Bruni S, Coppa GV. Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up. *Pediatrics*. 2010;125(1):e183-7.
67. Gabrielli O, Clarke LA, Ficcadenti A, Santoro L, Zampini L, Volpi N, et al. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. *BMC Med Genet*. 2016;17:19.
68. Al-Sannaa NA, Bay L, Barbouth DS, Benhayoun Y, Goizet C, Guelbert N, et al. Early treatment with laronidase improves clinical outcomes in patients with attenuated MPS I: a retrospective case series analysis of nine sibships. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:131.