



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



Elosulfase para mucopolissacaridose IV-A

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	3
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	4
Critérios de inclusão e de seleção -----	4
Definição das estratégias e realização das buscas -----	4
Seleção das evidências -----	4
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	5
Síntese dos resultados -----	6
Conclusão -----	8
Referências -----	8
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	9
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	9
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	9

Resumo Executivo

Tecnologia

Elosulfase é uma forma recombinante da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfatase humana.

Indicação

É indicada para o tratamento da mucopolissacaridose tipo IV-A.

Pergunta

A elosulfase é eficaz para melhora da sobrevida, função física, cardíaca e respiratória, mobilidade e qualidade de vida relacionada à saúde na mucopolissacaridose tipo IV-A?

Métodos

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence Search, em 3 de novembro de 2017, na qual foram identificados 15 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela leitura de título e resumo, restaram sete publicações. Essas foram inteiramente lidas e, ao final, uma diretriz clínica do *National Institute for Health and Care Excellence* foi selecionada para compor esta revisão rápida.

Resultados

Os ensaios de eficácia clínica apresentados na diretriz indicaram que elosulfase alfa apresenta benefício estatisticamente significativo no teste de caminhada de seis minutos na semana 24 em comparação com o placebo. Os dados de longo prazo do estudo sugerem que as melhorias com o tratamento são sustentadas, embora os ganhos na caminhada de seis minutos diminuam com o tempo, como pode ser esperado em uma condição progressiva. No entanto, os resultados devem ser interpretados com cautela devido ao possível efeito placebo.

Conclusão

A mucopolissacaridose IV-A é considerada uma doença rara, o que torna limitada a produção de ensaios clínicos controlados e outros tipos de estudo de alta qualidade metodológica. Assim, optamos por reportar a diretriz clínica como evidência atual e disponível, a qual indicou que, em comparação com o placebo, elosulfase melhora a deambulação de indivíduos com mucopolissacaridose IV-A. Apesar desse resultado sugerimos aguardar novas evidências antes da decisão por incorporação da tecnologia.

Contexto

Registro da tecnologia na Anvisa

Elosulfase é uma forma recombinante da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfatase humana, indicada para o tratamento da mucopolissacaridose tipo IV-A (MPS IV-A; síndrome de Morquio A) em todas as idades. Essa enzima é necessária para quebrar moléculas de carboidratos longas, conhecidas como glicosaminoglicanos, e sua deficiência leva à acumulação de glicosaminoglicanos nas células de vários tecidos e órgãos, que causa dano tecidual progressivo nos indivíduos com essa condição¹.

Atualmente, está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) uma única apresentação do princípio ativo elosulfase (1733300020011) na forma de solução injetável de 1 mg/ml e com o nome comercial de Vimizim^{®2,3}.

Estágio de incorporação ao SUS

Apesar de o medicamento ser registrado na Anvisa, não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) para integrar a lista de medicamentos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS)⁴.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Não disponível.

Pergunta

A elosulfase é eficaz para melhora da sobrevida, da função física, cardíaca e respiratória, da mobilidade e da qualidade de vida relacionada à saúde na mucopolissacaridose tipo IV-A?

P: Indivíduos com mucopolissacaridose tipo IV-A

I: Elosulfase

C: G'estão clínica estabelecida sem elosulfase

O: Sobrevida, função física, cardíaca e respiratória, mobilidade e qualidade de vida relacionada à saúde

S: Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

Métodos

Crítérios de inclusão e de seleção

Foram elegíveis para inclusão revisões sistemáticas com ou sem metanálises ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados quando avaliaram a utilização da elosulfase no tratamento farmacológico da mucopolissacaridose IV-A.

Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence, em 3 de novembro de 2017. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir do PICOS usando os termos Mesh no Pubmed e adaptando-os ao NICE (Tabela 1).

Tabela 1. Estratégias de busca para cada base de dados

Base de dados	Estratégias de busca	Identificados
PubMed	((elosulfase alfa) OR (Vimizim) OR (human Morquio syndrome protein) OR (human mucopolysaccharidosis type IV-A protein) OR (human galactose-6-sulfate sulfatase) OR (human GALNAC6S protein) OR (BMN 110) OR (human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase) OR BMN-100) AND ((meta analysis[ptyp] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[mh] OR (systematic[tiab] AND review[tiab])) NOT ((case[ti] AND report[ti]) OR editorial[ptyp] OR comment[ptyp] OR letter[ptyp] OR newspaper article [ptyp])) OR (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])))	12
NICE Evidence Search (filtro guidance e secondary evidence)	elosulfase	3

^a Filtro para últimos 10 anos

^b Filtro para Systematic Reviews e Health Technology Assessments

Seleção das evidências

Foram identificados 15 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela leitura de título e resumo, restaram sete publicações⁵⁻¹¹. Essas foram inteiramente lidas e, ao final, uma diretriz clínica do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)⁵ foi selecionada para compor esta revisão rápida.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica da publicação selecionada foi avaliada utilizando o domínio 3 (rigor do desenvolvimento) do instrumento *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation* (AGREE II), que diz respeito ao processo usado para coletar e sintetizar as evidências, os métodos para a formulação das recomendações e a respectiva atualização dessas (itens 7-14)^{12,13}.

Evidências

As características e o sumário da evidência selecionada estão apresentados na Tabela 2, e a respectiva avaliação da qualidade na Tabela 3.

Tabela 2. Características e sumário das evidências selecionadas

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
<i>Jackson et al, 2017</i>	Resumir a evidência clínica disponível sobre elosulfase para mucopolissacaridose IV-A.	<p>Diretriz clínica incluindo 7 estudos clínicos envolvendo 255 pacientes, a saber: 1 ensaio de fase III controlado por placebo (MOR-004) e sua extensão de longo prazo (MOR-005); 1 estudo de dose aberta (MOR-002) e sua extensão de longo prazo (MOR-100); 1 randomizado fase II (MOR-008); e 2 estudos de braço único em grupos específicos de população (pessoas menores de 5 anos e pessoas com mobilidade limitada, MOR-006 e -007). Os ensaios de eficácia clínica fundamentais para elosulfase alfa foram os estudos MOR-004 e -005; os estudos MOR-002, -100, -007 e -008 forneceram provas de suporte, e nenhum resultado estava disponível no MOR-006 no momento da avaliação.</p> <p>O parâmetro primário de avaliação final foi a alteração relativamente à situação basal na distância percorrida na Prova de Marcha de 6 Minutos (“6 Minute Walk Test”, 6MWT) em comparação com o placebo à Semana 24. Os parâmetros secundários foram a alteração relativamente à situação basal na Prova de Subida de Degraus de 3 Minutos (“3 Minute Stair Climb Test”, 3MSCT) e os níveis urinários de sulfato de queratano (KS) à Semana 24.</p>	<p>Eficácia:</p> <p>O estudo MOR-004 mostrou que o efeito da elosulfase alfa modelado em comparação com o placebo, para o regime de 2 mg/kg por semana, foi:</p> <ul style="list-style-type: none"> na distância percorrida em 6 minutos: 22,5 metros (IC95%: 4,0 e 40,9; p = 0,0174); no número de degraus subidos por minuto: 1,1 degraus/minuto (IC95%: -2,1, 4,4; p = 0,4935); na alteração percentual no KS urinário: -40,7 metros (IC95%: -49,0, -32,4; p < 0,0001). <p>A diferença foi maior entre o grupo de placebo e o grupo de tratamento semanal para todos os parâmetros de avaliação final. Os resultados do regime em semanas alternadas na distância percorrida em 6 minutos ou nos degraus subidos por minuto foram comparáveis aos do placebo. Análises de resistência com maior tempo de tratamento foram apresentadas nos estudos MOR-005, -002 e -100. Na análise intercalada de MOR-005 na semana 72 (ou seja, 72 semanas após a inscrição no estudo MOR-004 e 48 semanas após a inscrição em MOR-005), o tratamento contínuo com elosulfase alfa 2 mg/kg/semana foi associado a um aumento distância de 6MWT. Em MOR-002 e -100, o elosulfase alfa parece estar associada a melhorias em 6MWT.</p>	<p>(1) Número limitado e duração relativamente curta dos ensaios randomizados.</p> <p>(2) Heterogeneidade na história natural da MPS IV-A e efeito de tratamento observado.</p> <p>(3) Limitações nas medidas de resultado do efeito benéfico aparente associado ao placebo em MOR-004.</p> <p>(4) No estudo MOR-002 e -100, as análises foram baseadas em números de pacientes pequenos e apresentaram amplos intervalos de confiança.</p>

Continuação

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
<p><i>Jackson et al, 2017</i></p>			<p>Concernente aos desfechos secundários, apenas os estudos MOR-004, -005, -100, -007 e -008 apresentaram dados. Os resultados de MOR-004 sugeriram que a tecnologia forneceu melhorias na resistência, função pulmonar, antropometria e qualidade de vida em comparação com o placebo na semana 24, embora o significado estatístico não tenha sido alcançado. No estudo MOR-005, houve uma redução na dependência de cadeira de rodas na semana 72 com elosulfase alfa em comparação com a linha de base. Os pacientes tratados continuamente com elosulfase alfa tiveram menos operações cirúrgicas em comparação com os outros grupos de tratamento. Esses pacientes tinham melhorias na resistência e / ou função pulmonar. Além disso, a semana 120 resulta do teste MOR-005, que recentemente ficou disponível após a apresentação do fabricante, mostrou as melhorias na resistência e função pulmonar observada na semana 72. Esses resultados, combinados com as experiências do tratamento de substituição enzimática de outras doenças MPS, indicam que o tratamento com elosulfase alfa provavelmente resultaria em uma parada da progressão da doença na maioria dos pacientes. Segurança: Das pessoas tratadas com elosulfase alfa, 77% relataram pelo menos 1 evento adverso, os mais comuns incluíram vômitos, febre e dor de cabeça. Ocorreram graves eventos adversos em 29%; a maioria dos eventos adversos foi leve (48%) ou moderada (45%).</p>	

ISRN: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; OR: odds ratio; RS: Revisão Sistemática; ECRs: Ensaio Clínico Randomizado; RR: Risco Relativo; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; MADRS: *Montgomery and Asberg Rating Scale*; CDRS-R: *Children's Depression Rating Scale-Revised*; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência incluída

Estudo	AGREE domínio 3 (%)							
	7	8	9	10	11	12	13	14
Jackson et al, 2017	0	0	100	100	100	100	100	100

7: Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências; 8: Os critérios de seleção de evidência estão claramente descritos; 9: Os pontos fortes e limitações do conjunto de evidências estão claramente descritos; 10: Os métodos para a formulação das recomendações estão claramente descritos; 11: Os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde foram considerados na formulação das recomendações; 12: Existe uma ligação explícita entre as recomendações e a respectiva evidência de suporte; 13: A diretriz foi revisada externamente por *experts* antes da sua publicação; 14: O procedimento para atualização da diretriz está disponível.

Síntese dos resultados

Uma diretriz elaborada pelo comitê de avaliação de tecnologias altamente especializado do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) incluiu sete estudos clínicos envolvendo 255 pacientes. Os ensaios de eficácia clínica para elosulfase alfa indicaram benefício estatisticamente significativo no teste de caminhada de seis minutos na semana 24 em comparação com o placebo. Os dados de longo prazo do estudo sugerem que as melhorias com o tratamento são sustentadas, embora os ganhos na caminhada de seis minutos diminuam com o tempo, como pode ser esperado em uma condição progressiva. No entanto, os resultados devem ser interpretados com cautela devido ao possível efeito placebo.

Conclusão

A mucopolissacaridose IV-A é considerada uma doença rara, o que torna limitada a produção de ensaios clínicos controlados e outros tipos de estudo de alta qualidade metodológica. Assim, optou-se por reportar a diretriz clínica como evidência atual e disponível, a qual indicou que, em comparação com o placebo, elosulfase melhora a deambulação de indivíduos com mucopolissacaridose IV-A. Apesar desse resultado, sugerimos aguardar novas evidências antes da decisão por incorporação da tecnologia.

Referências

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene. Published: 20 July 2016. [acesso em 16 out 2017]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst3/resources/ataluren-for-treating-duchenne-muscular-dystrophy-with-a-nonsense-mutation-in-the-dystrophin-gene-1394899207621>
2. National Center for Advancing Translational Sciences (NIH). Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). Learning About Duchenne Muscular Dystrophy. National Human Genome Research Institute (NHGRI). April 18, 2013. [acesso em out 2017]. Disponível em: <https://www.genome.gov/19518854/>
3. Almac Pharma Services. Translarna™. EPAR: Product Information. Annex I. Summary of product characteristics. Translarna®. [acesso em 16 out 2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf.

4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consulta de medicamentos. [acesso em out 2017]. Disponível em:
http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/rconsulta_produto_detalhe.asp
5. Ministério da Saúde (BR), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec. [acesso em 16 out 2017]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>
6. McDonald CM1, Henricson EK, Abresch RT, Florence JM, Eagle M, Gappmaier E, Glanzman AM; PTC124-GD-007-DMD Study Group, Spiegel R, Barth J, Elfring G, Reha A, Peltz S. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve*. 2013 Sep;48(3):343-56. doi: 10.1002/mus.23902. Epub 2013 Jun 26.
7. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS4, Flanigan KM5, Goemans N6, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Sep 23;390(10101):1489-1498*. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31611-2. Epub 2017 Jul 17.
8. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. 2014 Oct;50(4):477-87. doi: 10.1002/mus.24332.
9. Higgins J, Green S (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane Collab. [acesso em 17 out 2017]. Disponível em: www.cochranehandbook.org.

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Keitty Regina Cordeiro de Andrade

Mestre em Ciências da Saúde com ênfase em Saúde Coletiva e doutoranda em Ciências Médicas com ênfase em Epidemiologia e Saúde Pública
Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Medicina
E-mail: keittyregina@hotmail.com
Telefone: 61 98334-9119

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

▶ **Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado**