



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



Galsulfase para mucopolissacaridose VI

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 -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	6
Síntese dos resultados -----	7
Conclusão -----	7
Referências -----	7
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	8
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	8
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	8

Resumo Executivo

Tecnologia

Galsulfase é uma forma recombinante da enzima n-acetilgalactosamina 4-sulfatase, que auxilia na degradação dos glicosaminoglicanos.

Indicação

Seu uso está aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento de indivíduos, em qualquer idade, com mucopolissacaridose VI ou síndrome de Maroteaux-Lamy, que é um distúrbio de armazenamento lisossômico autossômico recessivo e é determinado por mutações genéticas no aril-sulfatase-B localizado no cromossomo 5.

Pergunta

A galsulfase é eficaz para melhora da sobrevida, da função cardíaca e respiratória, da mobilidade e da qualidade de vida relacionada à saúde na mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI)?

Métodos

Realizou-se buscas nas bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence, em 5 de novembro de 2017. A pesquisa recuperou seis registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, restaram duas publicações. Estas foram inteiramente lidas e, ao final, uma revisão sistemática foi selecionada para compor esta revisão rápida. A qualidade metodológica foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews.

Resultados

Os resultados sugeriram que galsulfase é mais eficaz do que o placebo em pessoas com MPS VI, com melhorias significativas no teste de caminhada de 12 e seis minutos e uma redução nos níveis de glicosaminoglicanos urinários. Contudo, o estudo foi considerado de qualidade pouco clara, uma vez que os autores não relataram como a geração de alocação e ocultação foram realizadas.

Conclusão

No contexto desta revisão rápida, a evidência para a eficácia da terapia de reposição enzimática com galsulfase para o tratamento da mucopolissacaridose VI está limitada, uma vez que existe apenas um estudo relevante que forneceu dados sobre a eficácia a curto prazo. Recomendamos aguardar novas evidências antes da decisão por incorporação da tecnologia.

Contexto

Registro da tecnologia na Anvisa

Galsulfase é uma forma recombinante da enzima n-acetilgalactosamina 4-sulfatase, que auxilia na degradação dos glicosaminoglicanos. A captação da galsulfase pelas células e sua entrada nos lisossomos é muito provavelmente mediada pela ligação a cadeias oligossacarídicas terminadas em manose-6-fosfato da galsulfase a receptores específicos de manose-6-fosfato¹.

Uma única apresentação do princípio ativo galsulfase está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), na forma farmacêutica de solução injetável e com o nome comercial de Naglazyme®

(1733300020011)². Seu uso está aprovado para o tratamento de indivíduos, em qualquer idade, com mucopolissacaridose VI ou síndrome de Maroteaux-Lamy, que é um distúrbio de armazenamento lisossômico autossômico recessivo e é determinado por mutações genéticas no aril-sulfatase-B localizado no cromossomo 5. As mutações patogênicas desse gene resultam em atividade reduzida ou ausente da enzima aril-sulfatase-B (ASB) também chamada N-acetilgalactosamina 4-sulfatase, o que leva a degradação incompleta e acumulação celular do glicosaminoglicano e lesão celular, o que, por sua vez, compromete múltiplos órgãos e sistemas³.

Estágio de incorporação ao SUS

Apesar de a tecnologia ser registrada na Anvisa, não foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Assim, não integra a lista de assistência farmacêutica disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS)⁴.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

A tecnologia não consta nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do SUS, sendo medicamento de alto custo não contemplado pela Política Farmacêutica da rede pública.

Pergunta

A galsulfase é eficaz para melhora da sobrevivência, da função cardíaca e respiratória, da mobilidade e da qualidade de vida relacionada à saúde na mucopolissacaridose tipo VI?

P: Indivíduos com mucopolissacaridose tipo VI

I: Galsulfase

C: Gestão clínica estabelecida sem galsulfase

O: Retardo da progressão das complicações clínicas

S: Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

Métodos

Critérios 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 do galsulfase no tratamento farmacológico da mucopolissacaridose VI.

Definição da estratégia e realização das buscas

Realizou-se buscas nas bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence, em 5 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	(galsulfase OR naglazyme) 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[tiab] or randomised[tiab]))	4
NICE Evidence Search (filtro revisão sistemática)	galsulfase	2

^a Filtro para *Health Technology Assessments*

Seleção das evidências

Identificou-se seis registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela leitura de título e resumo, restaram duas publicações^{5,6}. Estas foram inteiramente lidas e, ao final, uma revisão sistemática foi selecionada para compor esta revisão rápida⁵.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica do estudo selecionado foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)⁷.

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 da evidência selecionada

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Brunelli, Atallah e Silva, 2016 ⁵	Avaliar a eficácia e a segurança do tratamento da mucopolissacaridose VI (MPS VI) por meio da terapia de reposição enzimática com galsulfase em comparação com outras intervenções, placebo ou sem intervenção.	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. As pesquisas eletrônicas foram realizadas até 5 de fevereiro de 2016 no <i>Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group's Inborn Errors of Metabolism Trials Register</i> , <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> , bem como nas bases CENTRAL, MEDLINE, LILACS, e ClinicalTrials.gov. Os desfechos primários foram: 1) Teste funcional: i) caminhada de 12 minutos, ii) subida de escada de 3 minutos, iii) outras medidas de funcionalidade (caminhada de 6 minutos); e os secundários: 1) Função pulmonar: i) volume expiratório forçado, ii) capacidade vital forçada, iii) capacidade pulmonar total; 2) Função cardíaca; 3) Mudança na excreção urinária de glicosaminoglicanos (GAG); 4) Pontuações de Z para a altura e peso; 5) Índice de apneia-hipopneia; 6) Qualidade de vida; 7) Mobilidade articular; 8) Volume do fígado e do baço; 9) Avaliação da audição; e 10) Efeitos adversos e toxicidade do tratamento.	<p>Apenas um estudo foi incluído nesta revisão. O estudo selecionado foi de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, e avaliou a eficácia e a segurança da galsulfase em 39 pessoas com MPS VI. Os participantes foram distribuídos em dois grupos: 19 receberam galsulfase 1 mg/kg e 20 receberam placebo, uma vez por semana durante 24 semanas.</p> <p>No teste de caminhada de 12 minutos, o grupo de intervenção teve um aumento substancial na distância de caminhada durante as primeiras 6 semanas de tratamento. Já nas 24 semanas, apresentou uma diferença média (DM) estatisticamente significativa de 92,00 metros entre os dois grupos em favor do grupo de galsulfase com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) entre 12,00 e 172,00 metros na mudança da linha de base; P = 0,03.</p> <p>Semelhante resultado foi apontado no teste de caminhada de 6 minutos (DM: 53,00; IC95%: 16,00-90,0; P= 0,007).</p> <p>Já para a subida de escada de 3 minutos, apresentou maior melhora no grupo de tratamento quando comparado com o placebo, contudo tal resultado não foi significativo (DM: 5,70; IC95%: 0,10-11,0; P= 0,062). Uma diminuição significativa nos níveis de glicosaminoglicanos urinários foi observada em favor do grupo de galsulfase em 24 semanas (DM: -227,00; IC95%: -264,00 a -190,00). Em geral, a dose de galsulfase foi bem tolerada e não houve diferenças significativas em relação a eventos adversos. Não ocorreram mortes durante o estudo.</p>	<p>(1) O estudo incluído foi considerado de qualidade pouco clara, uma vez que os autores não relataram como a geração de alocação e ocultação foram realizadas.</p> <p>(2) O número de participantes incluídos foi pequeno e o tempo de permanência foi curto.</p> <p>(3) O estudo incluído na revisão sistemática foi financiado pelo fabricante da tecnologia.</p>	10/11

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência da revisão sistemática incluída

Estudo	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
X Brunelli, Atallah e Silva, 2016 ⁵	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NA	S	10

Legenda: N: não; NA: não se aplica; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Síntese dos resultados

Uma revisão sistemática⁵ incluiu apenas um ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo. O ensaio incluiu 39 indivíduos com MPS VI, com idades entre cinco e 29 anos. O principal parâmetro de eficácia foi a distância que os doentes conseguiam percorrer após 24 semanas de tratamento. Os resultados demonstraram que galsulfase é mais eficaz do que o placebo em pessoas com MPS VI, com melhorias significativas no teste de caminhada de 12 e seis minutos e uma redução nos níveis de glicosaminoglicanos urinários. Não houve mudanças significativas nas funções cardíacas ou pulmonares, do fígado ou volume do baço, apneia noturna, altura e peso, qualidade de vida e efeitos adversos.

Conclusão

No contexto desta revisão rápida, a evidência para a eficácia da terapia de reposição enzimática com galsulfase para o tratamento da mucopolissacaridose VI está limitada, uma vez que existe apenas um estudo relevante que forneceu dados sobre a eficácia a curto prazo. Recomendamos aguardar novas evidências antes da decisão por incorporação da tecnologia.

Referências

1. Naglazyme [bula]. BioMarin International Limited. 2017. [acesso em 01 novembro 2017]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4771382017&pIdAnexo=5484144
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consulta de medicamentos. [acesso em 02 de novembro de 2017]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351400371200802/?nomeProduto=Naglazyme>
3. Valayannopoulos V1, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. Orphanet J Rare Dis. 2010 Apr 12;5:5. doi: 10.1186/1750-1172-5-5.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC. [acesso em 02 de novembro de 2017]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>

5. Brunelli MJ, Atallah ÁN, da Silva EM. Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis type VI. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Mar 4;3:CD009806. doi: 10.1002/14651858.CD009806.pub2. Review.
- 6 .El Dib RP, Pastores GM. A systematic review of new advances in the management of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): focus on galsulfase. Biologics. 2009;3:459-68. Epub 2009 Oct 12.
7. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007;7:10.

■ 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**