

Nota Técnica 20004

Data de conclusão: 22/10/2020 09:16:53

Paciente

Idade: 8 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Lajeado/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Lajeado

Tecnologia 20004

CID: E76.2 - Outras mucopolissacaridoses

Diagnóstico: Outras mucopolissacaridoses.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico descrevendo de forma detalhada o quadro clínico e exames complementares realizados.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ALFAELOSULFASE

Via de administração: ENDOVENOSA

Posologia: Elosulfase alfa 5mg/5ml 8 frascos semanais 32 frascos mensais. Aplicar, EV (2 mg/kg) de acordo com as regras para diluição que constam na bula, após o uso de pré-medicação e no tempo estabelecido, sendo recomendado de 3,5 a 4,5 horas. A infusão deve ser repetida semanalmente.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Sim

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: -

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ALFAELOSULFASE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: O fármaco pleiteado está disponível no SUS, assim como outras terapias não medicamentosas (4).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ALFAELOSULFASE

Laboratório: BIOMARIN BRASIL FARMACÊUTICA LTDA

Marca Comercial: Vimzim®

Apresentação: ALFAELOSULFASE 5 MG SOL INJ CT FA VD INC X 5 ML

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 3.381,05

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ALFAELOSULFASE

Dose Diária Recomendada: VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ALFAELOSULFASE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A alfaelosulfase, GALNS recombinante, é uma enzima produzida em células de ovário de hamster chinês (células Chinese hamster ovary, CHO) e trata-se do fármaco disponível para o tratamento específico da MPS IVA (4).

A eficácia deste tratamento foi avaliada por um estudo clínico pivotal (MOR-004) e estudos de extensão deste estudo inicial. Hendriksz et al. realizaram estudo clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego com 24 semanas de seguimento que incluiu pacientes com mucopolissacaridose tipo IVa e idade superior a 4 anos (5). Foram randomizados 176 indivíduos em três grupos: alfaelosulfase semanal, alfaelosulfase a cada duas semanas e placebo. O desfecho primário foi a distância no teste de caminhada de 6 minutos, desfechos secundários incluíram teste de subida de escada em 3 minutos, níveis urinários de sulfato de queratano, ventilação máxima voluntária (MVV), capacidade vital forçada (FVC), volume expiratório forçado no 1o segundo (FEV1), qualidade de vida medida pela MPS Health Assessment Questionnaire (HAQ), entre outros.

Na semana 24, a melhora no teste de caminhada de 6 minutos versus placebo foi de 22,5 m (IC95% 4,0 a 40,9; P=0,017) para o grupo semanal e 0,5 m (IC95% -17,8 a 18,9; P=0,954) para grupo semanas alternadas. Em relação ao teste de subida de escada em 3 minutos não houve diferença em relação ao placebo: diferença de 1,1 degraus/min (IC95% -2,1 a 4,4; P=0,494) no grupo semanal e -0,5 degraus/min (IC95% -3,7 a 2,8; P=0,778) no grupo semanas alternadas. A taxa de normalização do sulfato de queratano no teste de urina foi significativamente superior nos braços de intervenção (P<0,001), com média de diminuição de 41% (amplitude: 32,4-49%). Não houve diferença significativa em relação ao placebo nos testes de função pulmonar, questionário de qualidade de vida (em qualquer domínio avaliado), na altura ou no crescimento dos pacientes.

A partir desse estudo pivotal, foram realizados estudos de extensão que seguiram o acompanhamento destes pacientes (6,7). Os dados demonstram uma resposta sustentada nos pacientes ao longo de 120 semanas, ocorrendo uma maior distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e do teste de subida de escada em 3 minutos. Em relação aos testes de função pulmonar, ocorreram melhorias principalmente a partir de 72 semanas, que se mantiveram até as 120 semanas.

Em 2017, Hughes et al. comparou os resultados clínicos e desfechos reportados pelos pacientes com MPS IVA que receberam terapia de reposição com alfaelosulfase no estudo MOR-005 com pacientes que não receberam esta intervenção (estudo MorCAP) (8). Houve um aumento significativo da distância percorrida no 6MWT para os pacientes que receberam o tratamento e, para os pacientes sem tratamento, não foi observada alteração na distância percorrida. As medidas da função pulmonar permaneceram inalteradas nos pacientes de ambos estudos (MOR-005 e MorCAP). Todos os escores dos domínios qualidade de vida melhoraram nos pacientes tratados, enquanto os pacientes sem tratamento do estudo MorCAP

permaneceram inalterados.

Cabe ressaltar que a evidência disponível é composta por apenas um ensaio clínico, patrocinado pelo fabricante, e estudos de extensão do mesmo que devem ser vistos como evidência mais fraca uma vez que não há mais a possibilidade de haver um grupo comparador (placebo). Os resultados do estudo pivotal não demonstraram ganho significativo em nenhum parâmetro de qualidade de vida e o valor clínico da magnitude de efeito no desfecho primário é questionável (diferença de 22,5 metros no teste de caminhada de 6 minutos). Não há um valor de corte para o teste de caminhada em pacientes com mucopolissacaridose. O grupo de referência para validação clínica do teste de caminhada de 6 minutos é formado por adultos com pneumopatia no qual considerou-se um valor mínimo de 54 metros para ser considerada uma diferença clinicamente relevante. Os autores do ensaio escolheram para o cálculo de tamanho amostral uma diferença de 40 metros, possivelmente por terem julgado este valor como o mínimo para relevância clínica. Em relação a medida de função pulmonar, apesar dos resultados demonstrarem mudanças, não foi apresentado nenhuma medida de tamanho de efeito entre essas diferenças, dificultando a interpretação da relevância clínica dos achados.

Em relação a eventos adversos, o único estudo placebo-controlado (5) não encontrou diferença significativa na ocorrência de eventos adversos entre os grupos. A alfaelosulfase foi considerada segura, com eventos adversos leves e facilmente tratáveis na maioria dos casos. Os eventos adversos relatados foram dois casos de pneumonia, um episódio de hipersensibilidade, dor no local da infusão, infecção respiratória baixa, otite média, urticária, infecção viral do trato respiratório superior e vômito, além de reação anafilática.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: ALFAELOSULFASE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência científica sobre a eficácia da alfaelosulfase para o tratamento de pacientes com MPS IVA é oriunda de apenas um ensaio clínico, patrocinado pelo fabricante, e de estudos de extensão do mesmo que devem ser vistos como evidência mais fraca uma vez que não há mais grupo comparador (placebo). Os resultados deste estudo pivotal não demonstraram ganho significativo em nenhum parâmetro de qualidade de vida e a relevância clínica da magnitude de efeito no desfecho primário é questionável (diferença de 22,5 metros no teste de caminhada de 6 minutos).

Além disso, o custo do medicamento ultrapassa qualquer limiar de custo efetividade, quando olhado pelo custo incremental em relação ao seu benefício (cerca de 5 milhões de reais por QUALY ganho) ou quando avaliado pelo prisma do impacto orçamentário (150 a 200 milhões de reais por ano). Se considerarmos três vezes o valor do PIB per capita como limiar máximo de custo-efetividade para custeio de tecnologias pela nossa sociedade, percebemos que o tratamento pleiteado excede esse valor em 50 vezes.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

- Referências bibliográficas:** 1 - Lavery C, Hendriksz C. Mortality in patients with morquio syndrome a. JIMD Rep. 2015;15:59–66.
- 2 - Hendriksz CJ, Lavery C, Coker M, Ucar SK, Jain M, Bell L, et al. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:32
- 3 - CONITEC. Alfaelossulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo IVa (Síndrome de Morquio A). Relatório de recomendação no 411, dezembro de 2018. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Alfaelossulfase_MPS_IVa.pdf
- 4 - BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Mucopolissacaridose Tipo IV A (Síndrome de MorquioA). Relatório de recomendação no 494, outubro/2019. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/RelatorioPCDT_MucopolissacaridoseTipoIVA.pdf
- 5 - Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, Harmatz P, Hughes D, Jones SA, Lin SP, Mengel E, Scarpa M, Valayannopoulos V, Giugliani R; STRIVE Investigators, Slasor P, Lounsbury D, Dummer W. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. J Inher Metab Dis. 2014 Nov;37(6):979-9.
- 6 - Hendriksz CJ, Berger KI, Parini R, AISayed MD, Raiman J, Giugliani R, Mitchell JJ, Burton BK, Guelbert N, Stewart F, Hughes DA, Matousek R, Jurecki E, Decker C, Harmatz PR. Impact of long-term elosulfase alfa treatment on respiratory function in patients with Morquio A syndrome. J Inher Metab Dis. 2016 Nov;39(6):839-847.
- 7 - Hendriksz CJ, Parini R, AISayed MD, Raiman J, Giugliani R, Mitchell JJ, Burton BK, Guelbert N, Stewart FJ, Hughes DA, Matousek R, Hawley SM, Decker C, Harmatz PR. Impact of long-term elosulfase alfa on activities of daily living in patients with Morquio A syndrome in an open-label, multi-center, phase 3 extension study. Mol Genet Metab. 2018 Feb;123(2):127-134.
- 8 - Hughes D, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Mengel KE, Parini R, Matousek R, Hawley SM, Quartel A. Clinical outcomes in a subpopulation of adults with Morquio A syndrome: results from a long-term extension study of elosulfase alfa. Orphanet J Rare Dis. 2017 May 23;12(1):98.
- 9 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type IVa Highly specialised technologies guidance [HST2]Published date: 16 December 2015. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/hst2>.
- 10 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type IVa (review of HST2) [ID1643]. In development [GID-HST10027]Expected publication date: TBC. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10027>.
- 11 - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Elosulfase alfa. Last Updated: October 1, 2015. Disponível em <https://www.cadth.ca/elosulfase-alfa-vimizim>.
- 12 - Scottish Medicines Consortium. Disponível em https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1606/elosulfase_alfa_vimizim_final_august_2015_f_or_website.pdf
- 13 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Disponível em <http://www.ncpe.ie/drugs/elosulfase-alfa-vimizim/>

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico com descrição detalhada do

quadro clínico e exames complementares realizados, que resultaram no diagnóstico de mucopolissacaridose tipo IVA. Em virtude da doença, o autor apresenta graves crises de dores ósseas, bem como deformidade na coluna, membros superiores e pés, o que lhe dificulta a locomoção. Para o tratamento desta condição é pleiteada a reposição enzimática com elosulfase alfa (também chamado de alfaelosulfase).

A mucopolissacaridose tipo IVa (MPS IVA, ou síndrome de Morquio A) é uma condição hereditária, rara e grave causada pela deficiência ou baixa atividade de uma enzima (N-acetilgalactosamina-6-sulfatase) (1,2). Números precisos de incidência não estão disponíveis; estima-se haver 153 pacientes com esse diagnóstico no Brasil (3). A enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfatase é essencial para a degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs) sulfato de queratano (KS) e condroitina-6-sulfato (C6S). Os GAGs não são metabolizados e permanecem armazenados nas células do corpo causando danos progressivos como: displasia esquelética, baixa estatura e alterações articulares que limitam a mobilidade e a resistência física. Além disso, a displasia esquelética progressiva causa instabilidade cervical, compressão da medula espinhal e anomalias torácicas, evoluindo com alteração da função respiratória e cardíaca (1,2).

O tratamento clínico dos pacientes com MPS IVA envolve equipe multidisciplinar e inclui intervenções não específicas, realizadas no nível do fenótipo clínico (como cirurgias para correção das alterações esqueléticas), e específicas, realizadas no nível da proteína mutante (como a terapia de reposição enzimática intravenosa com alfaelosulfase e transplante de células tronco hematopoiéticas) (4).