

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do
Adolescente
Mestrado Profissional em Genética Aplicada à Medicina

**AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
PARA DOENÇAS RARAS: REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE SOBRE
TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA PARA
MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO I**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE MESTRADO
PROFISSIONAL

ALÍCIA DORNELES DORNELLES

Porto Alegre, Brasil, 2017

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do
Adolescente
Mestrado Profissional em Genética Aplicada à Medicina

**AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
PARA DOENÇAS RARAS: REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE SOBRE
TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA PARA
MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO I**

ALÍCIA DORNELES DORNELLES

Orientadora: Profa. Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Co-orientador: Dr. Filippo Pinto e Vairo

A apresentação deste trabalho de conclusão é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil, 2017

CIP - Catalogação na Publicação

Dornelles, Alicia

Avaliação de tecnologias em saúde para doenças raras: revisão sistemática e meta-análise sobre terapia de reposição enzimática para mucopolissacaridose tipo I / Alicia Dornelles. -- 2017.
81 f.

Orientadora: Ida Schwartz.
Coorientador: Filippo Vairo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Pediatria. 2. Avaliação de Tecnologias em Saúde. 3. Mucopolissacaridose. I. Schwartz, Ida, orient. II. Vairo, Filippo, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO

ADOLESCENTE

Mestrado Profissional em Genética Aplicada à Medicina

ESTE TRABALHO DE CONCLUSÃO FOI DEFENDIDO PUBLICAMENTE EM:

12 / 01 / 2017

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Roberto Giugliani

(Departamento de Pediatria e Puericultura/PPGSCA
Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Profa. Dra. Clarissa Gutierrez Carvalho

(Departamento de Pediatria e Puericultura
Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Dra. Carolina Fischinger Moura De Souza

(Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

DEDICATÓRIA

A minha mãe,

por ser a minha apoiadora constante, pelo amor e incentivo.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora Profa. Ida Vanessa Doerdelein Schwartz, quem tenho como exemplo de dedicação e perseverança. Obrigada pela confiança, compreensão, oportunidades proporcionadas, dedicação e acima de tudo, pela amizade e pelas contribuições que me fazem ser melhor a cada dia.

Ao Dr Filippo Vairo, por toda a ajuda para que esse trabalho se realizasse, pelo carinho e apoio essenciais.

A meu pai e meus irmãos, pela torcida, compreensão, carinho e incentivo.

Aos meus dindos, por serem meu porto seguro em todos os momentos da vida.

A minha família, especialmente a minha avó, pela torcida e incentivo.

Aos meus amigos pela compreensão, incentivo e por todos os momentos de alegria, necessários para passar por esse desafio.

Aos colegas pediatras da Emergência do Hospital Moinhos de Vento, por tornarem essa profissão mais divertida e bonita e por me apoiarem, especialmente no final desta etapa.

À equipe do ambulatório de erros inatos do metabolismo do Serviço de Genética Médica do HCPA, em especial às queridas Livia, Amanda, Karina e Manuela, pela amizade, ajuda e disponibilidade em todos os momentos.

Aos colegas Taciane, Osvaldo, André, Dora e Tiago, pelo envolvimento, dedicação e auxílio no desenvolvimento desse projeto.

À amiga Tatiele, pela ajuda com tudo o que pudesse ser necessário, por estar sempre disponível a me ouvir, por me acolher tão bem na sua casa.

A todos os pacientes e familiares, razão maior do nosso estudo, meus sinceros agradecimentos.

Ao Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela oportunidade.

Ao Fundo de Incentivo a Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), pelo suporte financeiro.

À UFRGS, pelo conhecimento proporcionado, especialmente ao Programa de Pós
Graduação em Saúde da Criança.

A Deus, pela proteção.

RESUMO

Introdução: Com o avanço das tecnologias para saúde, novas opções terapêuticas estão emergindo, incluindo aquelas direcionadas para doenças raras, e cuja eficácia e segurança são de difícil determinação quando utilizados os métodos originalmente delineados para as doenças frequentes. Nesse caso, as revisões sistemáticas sobre os tratamentos existentes para doenças raras, cujos custos são elevados, são importantes para o processo de tomada de decisões a fim de definir o perfil de pacientes que mais provavelmente responderão positivamente a cada tratamento. A mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é uma doença autossômica recessiva causada pela ausência ou deficiência da atividade da hidrolase lisossomal alfa-L-Iduronidase, com amplo espectro clínico e envolvimento multissistêmico. A terapia de reposição enzimática (TRE) intravenosa (IV) com laronidase a 0,58 U / kg / infusão semanal está atualmente aprovada para tratar estes pacientes em diferentes cenários clínicos. O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia e segurança da TRE IV com laronidase para o tratamento de pacientes com MPS I.

Métodos: Revisão sistemática da literatura com buscas realizadas no *Clinical Trials*, MEDLINE / PubMed, EMBASE, LILACS e Cochrane Library. A pesquisa foi limitada aos ensaios clínicos publicados até 31 de dezembro de 2015. O primeiro critério de inclusão foi o de ser um ensaio clínico randomizado (ECR) comparando laronidase a placebo; se fossem identificados menos de 5 ECR, seriam incluídos também ensaios abertos e não randomizados, controlados ou não (quasi-experimentais) (≥ 5 pacientes) que avaliassem resultados relevantes definidos *a priori*. A revisão sistemática foi conduzida de acordo com a Colaboração Cochrane, e a meta-análise foi

feita pelas diretrizes PRISMA. Em relação aos desfechos para os quais a meta-análise não pode ser realizada, aqueles com classificação GRADE igual ou superior a MODERADO foram considerados como indicadores de evidência sobre a eficácia ou segurança.

Resultados: A fase de seleção encontrou 613 artigos. Durante a primeira fase de seleção, 66 artigos duplicados foram eliminados, e 547 artigos foram selecionados, dos quais 155 tiveram texto completo ou resumo avaliado para elegibilidade. Destes trabalhos, o número final de artigos incluídos chegou a nove para a síntese qualitativa (apenas dois ECR). Quatro estudos foram incluídos na meta-análise, sendo possível realizá-la para os seguintes desfechos: ocorrência de eventos adversos relacionados ao ratamento ou infusão (65%), leves na maioria dos casos (rash, urticaria e febre), desenvolvimento de anticorpos IgG para a laronidase (88%), índice de apnéia-hipopnéia [média de mudança = 0,05 (IC 95% -10,3, 10,4)], glicosaminoglicanos urinários (GAGs) [média de mudança = - 65,5 µg / mg creatinina (IC 95% -68,8, -62,3)], tamanho do fígado [média de mudança = -31,03% (IC 95% -36,1, -25,9)], índice de massa do ventrículo esquerdo [média de mudança = 0,49 (IC 95% -2,3, 3,3)], distância coberta no Teste de Caminhada de 6 minutos [média de mudança = 17,25 (IC 95% -6,64, 41,13)]. Em relação aos desfechos para os quais a meta-análise não pode ser realizada, encontramos evidência de benefício da laronidase em relação à flexão de ombros.

Conclusões: Como esperado para doenças raras, encontramos poucos ensaios clínicos sobre laronidase e esses estudos eram bastante heterogêneos, especialmente na forma de avaliação dos desfechos, impedindo que a maioria das variáveis fosse meta-analisada. Os nossos resultados sugerem que a laronidase IV é eficaz em reduzir a excreção de GAGs urinários e a hepatomegalia associada à MPS I, e em aumentar o grau de flexão do ombro desses pacientes. A laronidase também parece ser segura nas

populações estudadas, geralmente com eventos adversos leves. Acreditamos que esta metodologia proposta, incluindo estudos com outros delineamentos além de ECR, é capaz de avaliar de forma adequada a evidência disponível para doenças raras, como mostram os resultados obtidos.

Palavras chave: Terapia de Reposição Enzimática, MPS I, revisão sistemática, meta-análise.

ABSTRACT

Background: With the advancement of health technologies, new therapeutic options are emerging, including those targeted at rare diseases, and whose efficacy and safety are difficult to determine when using the methods originally designed for frequent illnesses. In this case, systematic reviews of existing high-cost rare disease treatments are important for the decision-making process in order to define the profile of patients who are most likely to respond positively to each treatment. Type I mucopolysaccharidosis (MPS I) is an autosomal recessive disease caused by the absence or deficiency of the lysosomal hydrolase alpha-L-Iduronidase activity, with broad clinical spectrum and multisystemic involvement. Intravenous (IV) enzyme replacement therapy (ERT) with 0.58 U / kg / weekly infusion laronidase is currently approved to treat these patients in different clinical settings. The objective of the present study was to evaluate the efficacy and safety of IV ERT with laronidase for the treatment of patients with MPS I.

Methods: A systematic literature review was performed by searching the ClinicalTrials.gov, MEDLINE/PubMed, EMBASE, LILACS, and Cochrane Library databases. The search was limited to clinical trials published until December 31, 2015. The first inclusion criterion was being a randomized controlled trial (RCT). If fewer than five RCTs were identified, open-label and nonrandomized trials, controlled or uncontrolled (quasi-experimental), including ≥ 5 patients, and evaluating relevant outcomes defined *a priori*, were also included. The systematic review was conducted according to Cochrane Collaboration, while the meta-analysis followed the PRISMA

guidelines. Outcomes not included in meta-analysis with a GRADE classification of moderate or better were deemed indicative of evidence of efficacy or safety.

Results: The selection phase retrieved 613 articles. During the first phase of selection, 66 duplicated entries were excluded and 547 articles were screened, of which 155 had the abstract or full text read for assessment of eligibility. Of these papers, nine (only two RCTs) were ultimately included for qualitative synthesis. Four papers were included in the meta-analysis, which was performed for the following outcomes: occurrence of treatment-emergent or infusion-related adverse events (65%), mild in most cases (rash, urticaria, and fever), development of IgG antibodies to laronidase (88%), apnea-hypopnea index [mean change 0.05 (95%CI -10.3, 10.4)], urinary glycosaminoglycans (GAGs) [mean change -65.5 µg/mg creatinine (95%CI -68.8, -62.3)], liver size [mean change -31.03% (95%CI -36.1, -25.9)], left ventricular mass index [mean change 0.49 (95%CI -2.3, 3.3)], and distance covered in the 6-minute walk test [mean change 17.25 m (95%CI -6.64, 41.13)]. Among the outcomes not included in meta-analysis, we found evidence for benefit of laronidase regarding shoulder flexion.

Conclusions: Our results suggest, as expected for rare disorders, that there are few studies on this issue published in the literature, and these studies are very heterogeneous, mainly concerning the way outcomes are evaluated, preventing most variables to be meta-analyzed. Our findings suggest that IV laronidase effectively reduces the urinary GAG excretion and hepatomegaly associated with MPS I and can improve shoulder flexion in these patients. Laronidase also appears to be safe in the studied population, with generally mild adverse events. We believe that this proposed methodology, including studies with other designs besides ECR, is capable of adequately assessing the available evidence for rare diseases, as shown by the results obtained.

Keywords: enzyme replacement therapy, MPS I, laronidase, systematic review, meta-analysis.

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO EM INGLÊS

- Figure 1.** Laronidase for MPS I: PRISMA flow diagram.....53
- Figure 2.** Laronidase for MPS I: Forest plot of summary results for mean change in urinary GAGs excretion under a random-effects model.....53
- Figure 3.** Laronidase for MPS I: Forest plot of summary results for mean change in liver volume under a random-effects model.....54
- Figure 4.** Laronidase for MPS I: Forest plot of summary results for mean change in left ventricular mass index under a random-effects model.....54
- Figure 5.** Laronidase for MPS I: Forest plot of summary results for mean change in apnea-hypopnea index under a random-effects model.....55
- Figure 6.** Laronidase for MPS I: Forest plot of summary results for mean change in 6-minute walk test performance under a random-effects model.....55

LISTA DE TABELAS

CORPO DA DISSERTAÇÃO

Tabela 1. Classificação das mucopolissacaridoses (MPS) e suas terapias de reposição enzimáticas (TRE) correspondentes.....28

Quadro 1. Pergunta estruturada (PICO).....43

ARTIGO EM INGLÊS

Table 1. Laronidase for MPS I: Outcomes defined *a priori* and studies that evaluated them.....56

Table 2. Systematic review of IV laronidase for MPS I: characteristics of included studies (n=9).....58

Table 3. Laronidase for MPS I: laboratory markers of safety (latest follow-up vs baseline).....59

Table 4. Treatment-emergent adverse events during laronidase therapy for MPS I.....59

Table 5. Risk of bias judgments for the included randomized trials.....60

Table 6. Laronidase for MPS I: relevant outcomes not included in meta-analysis.....60

LISTA DE ABREVIATURAS

AHI: Índice de apneia-hipopnéia

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATS: Avaliação em Tecnologias em Saúde

BH4: Tetrahidrobiopterina

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

CVF: Capacidade Vital Forçada

DL: Doenças Lisossômicas

DNA: Ácido desoxirribonucléico

ECR ou RCT: Ensaio Clínico Randomizado

EIM: Erros Inatos do Metabolismo

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

GAGs: glicosaminoglicanos

GPPG: Grupo de Pesquisa e Pós-graduação

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IDUA: alfa-L-iduronidase

IV: intravenoso

LREIM-HCPA: Laboratório de Referência para Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

MPS I: Mucopolissacaridose Tipo I

MS: Ministério da Saúde

NHS: National Health System

PCDT: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PICO: Patients, Intervention, Control, Outcome

RN: recém-nascidos vivos

RNM: Ressonância Magnética

SGM: Serviço de Genética Médica

SUS: Sistema Único de Saúde

TCTH: Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

TMO: Transplante de Medula Óssea

TRE ou ERT: Terapia de Reposição Enzimática

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 21 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA..... | 23 |
| 2.1 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE..... | 23 |
| 2.1.1 Avaliação de Tecnologias de Saúde para Doenças Raras..... | 26 |
| 2.2 ERROS INATOS DO METABOLISMO..... | 26 |
| 2.3 DOENÇAS LISOSSÔMICAS..... | 27 |
| 2.4 MUCOPOLISSACARIDOSES..... | 28 |
| 2.4.1 Mucopolissacaridose Tipo I..... | 29 |
| 2.4.1.1 Epidemiologia..... | 32 |
| 2.4.1.2 Tratamento..... | 33 |
| 2.4.1.2.1 Terapia de Reposição Enzimática..... | 33 |
| 2.4.1.2.2 Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas..... | 36 |
| 3 JUSTIFICATIVA..... | 38 |
| 4 OBJETIVOS..... | 40 |
| 4.1 OBJETIVO GERAL..... | 40 |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 40 |
| 5 METODOLOGIA..... | 41 |
| 5.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA..... | 41 |

| | |
|--|--------|
| 5.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS..... | 42 |
| 5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 43 |
| 5.4 ANÁLISE DOS DESFECHOS NÃO INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE.. | 44 |
| 6 ARTIGO..... | 45 |
| 7 DISCUSSÃO..... | 65 |
| 8 CONCLUSÕES..... | 71 |
| 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS..... | 73 |
| REFERÊNCIAS..... | 74 |
| ANEXO I – Resumo apresentado no 14 th <i>International Symposium of Mucopolysaccharidoses and Related Diseases</i> , em 2016..... | 81 |

1 INTRODUÇÃO

Este trabalho foi desenhado como parte dos estudos de Avaliação em Tecnologias em Saúde (ATS) para analisar a eficácia e segurança da terapia de reposição enzimática (TRE) para mucopolissacaridose tipo I (MPS I), a laronidase. A MPS I é uma doença autossômica recessiva causada pela atividade ausente ou deficiente da hidrolase lisossômica alfa-L-Iduronidase, com amplo espectro clínico e envolvimento multissistêmico. A TRE intravenosa (IV) com laronidase é atualmente aprovada para o tratamento destes doentes em diferentes conjuntos clínicos.

As doenças genéticas ainda são importante causa de mortalidade infantil no Brasil, e um dos motivos é o fato de muitas delas serem sub-diagnosticadas. Existe uma tendência recente para a elevação da taxa de diagnóstico e entre as razões para isso estão o aumento da busca espontânea por diagnóstico, o aumento da busca de diagnóstico estimulado pela indústria farmacêutica ou, ainda, a maior acurácia dos testes diagnósticos. Muitas doenças genéticas ainda não possuem tratamento com eficácia e segurança comprovadas, especialmente a longo prazo. Quando ele existe, o custo dos medicamentos costuma ser elevado, sem que a maioria dos tratamentos disponíveis tenha sido avaliada em relação a aspectos de custo-efetividade, em decorrência, entre outros, da falta de dados sobre história natural, da falta de estímulo a este tipo de pesquisa e da falta de ensaios clínicos adequados.

Há uma tendência internacional para o desenvolvimento de novos fármacos para doenças genéticas e, portanto, para o aumento do número de doenças genéticas consideradas tratáveis. Paralelamente a isso, existe um lobby da indústria farmacêutica para a entrada de novos fármacos no Brasil, evidenciando a necessidade de incorporação de medicamentos apenas com

eficácia e segurança comprovadas, de acordo com as exigências atuais do Ministério da Saúde (MS) para incorporação de novas tecnologias em saúde.

Assim sendo, o impacto do tratamento com laronidase entre os principais desfechos clínicos e laboratoriais precisa ser melhor avaliado. Portanto, o presente estudo visa à avaliação de eficácia e segurança da laronidase na MPS I, como tecnologia de saúde, através da realização de revisão sistemática e meta-análise, ampliando critérios de inclusão de estudos e possibilitando a inclusão de delineamentos outros além do Ensaio Clínico Randomizado (ECR) na meta-análise.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE

A ATS é uma vertente originada na Medicina Baseada em Evidência e envolve a avaliação de forma sistemática de todas as tecnologias da área de saúde. Sua proposta central é proporcionar, através de informações objetivas, os subsídios adequados para o estabelecimento de políticas na área de saúde e para a tomada de decisão pelos gestores do sistema de saúde, inclusive sobre a incorporação de novas tecnologias da área. Tecnologia de saúde inclui uma gama variada de procedimentos, equipamentos e drogas que são aplicados na manutenção, promoção e restauração da saúde, em quaisquer níveis dos setores da saúde (Peddecord, 1980). A decisão para a incorporação de novas tecnologias no Brasil é baseada nos critérios a seguir.

A) EFICÁCIA - critério fundamental para a incorporação de uma nova tecnologia é a comprovação de sua eficácia. Para isto é tradicionalmente necessário que tenham sido realizados ensaios clínicos fase III com as seguintes características: utilização de tratamento padrão (nas doses ideais preconizadas na literatura internacional) como grupo controle e não placebo (placebo pode ser considerado na ausência de um tratamento eficaz); demonstração de benefícios em desfechos primordiais, com tamanho de efeito clinicamente relevante; baixa probabilidade de erro alfa e vieses sistemáticos minimizados, além de validade externa.

B) SEGURANÇA – constante identificação/monitorização dos eventos adversos é necessária além do que já foi relatado nos ensaios clínicos.

C) CUSTO-EFETIVIDADE - a avaliação econômica é o processo pelo qual os custos de programas, sistemas, serviços ou atividades de saúde são comparados com alternativas e suas consequências, verificando se ocorreu melhoria na atenção à saúde da população atendida ou uma utilização mais adequada dos recursos. O conceito de custo-efetividade implica que se deseja alcançar algum objetivo pré-determinado ao menor custo, ou, alternativamente, que se deseja maximizar os benefícios para os pacientes gerados por uma dada quantidade limitada de recursos. Para alcançar isto, são utilizados os instrumentos de avaliação econômica para escolher as opções mais eficientes entre todas as alternativas disponíveis para maximizar o benefício da população atendida. (Gold, 1996; Drummond *et al.*, 1997).

D) IMPACTO FINANCEIRO - Princípio da Reserva do Possível: segundo este princípio, que se encaixa dentro da lógica da Constituição Brasileira, a disponibilização de um recurso (financeiro ou não) para um indivíduo somente deve ser feita quando tivermos a possibilidade da disponibilização do mesmo recurso para todos aqueles que dele necessitam. Assim, se o impacto financeiro de uma determinada tecnologia é insuportável para a nação, não podemos pretender o impossível e devemos abrir mão desta em prol daquela menos onerosa e que pode ser disponibilizada para todos.

No Brasil, o governo regula as tecnologias médicas através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do MS e da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), todos locais privilegiados das atividades subsidiáveis pela ATS. Decisões do Judiciário, entretanto, também influenciam a utilização de tecnologias de alto custo em nosso país. (Silva, 2003)

A ANVISA é o órgão responsável pelo registro de tecnologias, passo que deveria preceder todas as etapas do processo de incorporação de novas tecnologias, e pelo monitoramento de seus efeitos adversos. O MS, por sua vez, está à frente de dois mecanismos regulatórios: o credenciamento para a provisão de procedimentos especiais e a definição de procedimentos cobertos pelo SUS. A ANS seria responsável pela delimitação dos procedimentos a serem cobertos pelas operadoras de planos de saúde (Silva, 2003).

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no Sistema Único de Saúde (SUS) foi criada em 2011 com o objetivo de assessorar o Ministério da Saúde (MS) na incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, bem como na constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, essa legislação inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

Conforme as “Diretrizes metodológicas para elaboração de diretrizes clínicas” do MS, a abordagem sistemática para fazer julgamentos sobre qualidade das evidências e força de recomendações ajuda a evitar erros e melhora a comunicação dessas informações para profissionais de saúde, população e gestores, podendo gerar, também, maior eficiência na alocação de recursos. Diretrizes clínicas, elaboradas a partir das melhores evidências científicas disponíveis, devem ser a base para melhorar a qualidade e a segurança do serviço de saúde e sua implementação pode produzir melhores resultados numa determinada população (Grimshaw *et al.*, 2001; Farmer *et al.*, 2008).

2.1.1 Avaliação de Tecnologias de Saúde para Doenças Raras

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a definição de doenças raras varia bastante de acordo com cada país. Para a União Europeia, elas afetam 1 em cada 10000 indivíduos, e existem entre 5000 e 8000 doenças diferentes que afetam entre 27 e 36 milhões de pessoas. O MS considera doença rara como aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, mesmo critério da Organização Mundial de Saúde. De forma geral, são caracterizadas por uma ampla diversidade de sinais e sintomas, geralmente são crônicas, progressivas, degenerativas e até incapacitantes, afetando a qualidade de vida das pessoas e de suas famílias. Em torno de 80% delas decorrem de fatores genéticos.

Em 2014 foram publicadas as Diretrizes Para Atenção Integral Às Pessoas Com Doenças Raras No Sistema Único De Saúde, orientando o cuidado desses pacientes, incluindo tratamento medicamentoso disponível, porém sem orientações específicas para cada doença. Essa iniciativa, em associação à elaboração de PCDT, possibilitou a construção de modelos para ATS e de políticas envolvendo doenças órfãs e tratamentos inovadores no SUS, com visibilidade aos fatos e atores que permeiam a inclusão dos medicamentos excepcionais e o acesso ou a negativa a tratamentos inovadores, tornando-os palpáveis para análise. Além disso, conseguiu-se a implementação de políticas que favorecessem todos os atores envolvidos, de forma equânime.

2.2 ERROS INATOS DO METABOLISMO

Os erros inatos do metabolismo (EIM) constituem um grupo heterogêneo de defeitos genéticos que afetam a síntese, degradação, processamento e transporte de moléculas no organismo. Individualmente raros, em seu conjunto representam uma situação freqüente, com

uma prevalência estimada de 1:2.500 indivíduos (Blau *et al.*, 2005). Ao contrário da maioria das doenças genéticas, muitos EIM são tratáveis através de medidas que incluem manejo dietético, reposição de produtos, administração de enzimas, transplantes e transferência gênica, entre outras modalidades de terapia. A lista de medicamentos de componente especializado da assistência farmacêutica do MS inclui alguns destes tratamentos: fórmulas isentas em fenilalanina (fenilcetonúria), imiglucerase, taliglucerase e miglustate (doença de Gaucher), estatinas (dislipidemias) e quelantes de cobre (doença de Wilson). O Rio Grande do Sul inclui, na sua lista de medicamentos essenciais, a tetrahidrobiopterina (BH4, para tratamento da deficiência de BH4); além disso, a dispensação do Óleo de Lorenzo para pacientes com Adrenoleucodistrofia ligada ao X é prevista, no RS, pela Lei Estadual 10.940/97.

2.3 DOENÇAS LISOSSÔMICAS

O termo doenças lisossômicas (DL) foi introduzido por Hers em 1965 ao explicar a patogênese da doença de Pompe (glicogenose tipo II), DL causada pela atividade deficiente da enzima alfa-1,4-glicosidase (Hers, 1965). As DL são um grupo de EIM que engloba aproximadamente 50 doenças diversas (Wraith, 2002) e que tem uma incidência conjunta estimada em 1:7.000 recém-nascidos vivos (RN) (Meikle *et al.*, 1999; Poorthuis *et al.*, 1999). Em um estudo realizado no Laboratório de Referência para Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (LREIM-HCPA), centro de referência para o diagnóstico de EIM no Brasil, as DL corresponderam a 59,8% dos EIM diagnosticados (Coelho *et al.*, 1997). As DL podem ser classificadas, conforme o tipo de substrato acumulado, em esfingolipidoses, mucopolissacaridoses (MPS), glicoproteinoses e outras DL (Gieselmann, 1995).

2.4 MUCOPOLISSACARIDOSES

As MPS constituem um grupo de DL causado por 11 deficiências enzimáticas diferentes (tabela 1). A atividade deficiente de cada uma dessas enzimas associa-se a um tipo específico de DL, coletivamente chamados de MPS. As enzimas lisossômicas agem sequencialmente na degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs), componentes da membrana celular e da matriz extracelular. Nas MPS, portanto, ocorre acúmulo intralisossomal e aumento da excreção urinária dos GAGs.

Tabela 1. Classificação das mucopolissacaridoses (MPS) e suas terapias de reposição enzimáticas (TRE) correspondentes (Bitencourt *et al.*, 2015).

| Tipo de MPS | Epônimo | Enzima deficiente | Substrato não degradado | TRE IV (dose semanal) | Aprovação Regulatória | | |
|-------------|-----------------------------------|---|-------------------------|-----------------------------|-----------------------|------|--------|
| | | | | | FDA | EMA | ANVISA |
| I | Hurler Hurler-Scheie Scheie | α -L-iduronidase | DS, HS | Laronidase (0,58 mg/kg) | 2003 | 2003 | 2005 |
| II | Hunter | Iduronate-2-sulfatase | DS, HS | Idursulfase (0,50 mg/kg) | 2006 | 2007 | 2008 |
| IIIA | Sanfilippo A | Heparan N-sulfatase | HS | — | | | |
| IIIB | Sanfilippo B | α -N-acetilglucosaminidase | HS | — | | | |
| IIIC | Sanfilippo C | N-acetilglucosamine 6-sulfatase | HS | — | | | |
| IIID | Sanfilippo D | Acetil-CoA: α -glucosaminide N-acetiltransferase | KS, CS6 | Elosulfase alfa (2mg/kg) | 2014 | 2014 | |
| IVA | Morquio A | B-galactosidase | KS | — | | | |
| IVB | Morquio B | N-acetylgalactosamine-4-sulfatase (arilsulfatase B) | DS, CS4 | Galsulfase (1 mg/kg) | 2005 | 2006 | 2009 |
| VI | Maroteaux-Lamy | | | | | | |
| VII | Sly | β -glucuronidase | DS, HS, CS4, CS6 | — | | | |
| IX | Natowicz | Hialuronidase | Hialuronan | — | | | |

DS, dermatan sulfato; HS, heparan sulfato; KS, keratan sulfato; CS4, condroitina-4-sulfato; CS6, condroitina-6-sulfato.

Do ponto de vista clínico, há diversas semelhanças entre as MPS: são doenças progressivas, de início na infância, levando, geralmente, à redução da expectativa de vida. A gravidade da apresentação clínica é variável, com acometimento multissistêmico, incluindo envolvimento neurológico. A estimativa da incidência conjunta deste grupo de doenças é de 1/22.000 a 1/50.000 RN. Os tipos menos frequentes são III-D, IV-B, VII e IX (Bitencourt *et al.*, 2015) e o mais frequente no Brasil é MPS II (Vieira *et al.*, 2008), sendo MPS I e III-A mais frequentes no Reino Unido (Moore *et al.*, 2008) e na Alemanha (Baehner *et al.*, 2005), respectivamente.

O diagnóstico de MPS no Brasil é auxiliado pelo LREIM-HCPA, por meio das atividades da Rede MPS Brasil, projeto financiado pelo CNPq e sediado no Serviço de Genética Médica do HCPA (SGM/HCPA). Esse projeto integra diversos centros brasileiros e visa à promoção do diagnóstico e do tratamento das MPS no Brasil e recebe, desde 2004, amostras de pacientes brasileiros com suspeita de MPS oriundos de todo o país.

2.4.1 Mucopolissacaridose Tipo I

A MPS I (OMIM 607014, 607015 e 607016) é uma DL crônica, progressiva, causada pela atividade deficiente da enzima alfa-L-iduronidase (IDUA; EC 3.2.1.76). A IDUA é responsável pela clivagem dos resíduos de ácido idurônico dos GAGs heparan e dermatan sulfato. Na MPS I, ocorre o acúmulo destes GAGs parcialmente degradados no interior dos lisossomos e o aumento da sua excreção da urina (Neufeld e Muenzer, 2014). A clivagem incompleta leva ao acúmulo intracelular desses resíduos em diversos sistemas: respiratório, nervoso, musculoesquelético, gastrointestinal (fígado e baço) e cardiovascular. Apesar de os pacientes ainda apresentarem uma

expectativa de vida mais curta (Moore *et al.*, 2008; Neufeld e Muenzer, 2014), ela pode ser prolongada, pelo menos parcialmente pela TRE (Dornelles *et al.*, 2014).

A MPS I está associada a três formas clássicas, descritas a seguir, 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 (Wraith *et al.*, 2007; Neufeld e Muenzer, 2014).

Forma grave (síndrome de Hurler): os pacientes costumam ser diagnosticados até os dois anos de idade, apresentar 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 de rinorréia. É o fenótipo mais grave da MPS I (Soliman *et al.*, 2007), envolvendo ainda características faciais toscas, hepatoesplenomegalia, valvulopatia cardíaca, opacificação de córnea e manifestações músculo-esqueléticas, como rigidez, contraturas, e disostose múltipla. O óbito ocorre geralmente durante a primeira década de vida (Pastores *et al.*, 2007), 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. (Pastores *et al.*, 2007).

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. A altura final é normal ou quase normal, assim como o tempo de vida, o qual pode se mostrar reduzido pela doença cardíaca (Pastores *et al.*, 2007).

Esta classificação, embora bastante utilizada, é um tanto arbitrária, uma vez que existem pacientes que apresentam quadros mistos que sobrepõem manifestações das diferentes formas mencionadas, atualmente sendo considerado cada fenótipo como um espectro contínuo de uma mesma doença (Moore *et al.*, 2008). Dados mundiais sugerem que o fenótipo mais grave é o mais comum (Nelson, 1997; Moore *et al.*, 2008; Beck *et al.*, 2014). Contudo, dados latino-americanos sugerem que o fenótipo atenuado é o mais prevalente neste continente (Muñoz-Rojas *et al.*, 2011; Beck *et al.*, 2014; Dornelles *et al.*, 2014).

Essa variabilidade clínica durante o seu curso é reflexo, em parte, da variação da medida da atividade enzimática associada a diferentes mutações (Pastores *et al.*, 2007). Aproximadamente 100 mutações no gene da IDUA já foram identificadas (Vijay e Wraith, 2005) e acredita-se que a causa subjacente para a ampla variação do fenótipo nos pacientes com MPS I está relacionada ao nível residual da atividade enzimática nas células, o qual reflete uma elevada heterogeneidade molecular das mutações no gene da IDUA (Matte *et al.*, 2003). Segundo Pastores *et al.* (Pastores *et al.*, 2007), os testes clínicos e laboratoriais, apesar de serem úteis para a confirmação do diagnóstico, não podem detectar pequenas diferenças na atividade enzimática residual, não permitindo, portanto, prever a gravidade da doença. Fatores como a idade de início dos sintomas, a presença de duas mutações nulas e de características clínicas específicas (como giba e atraso no desenvolvimento) são necessários para designar a doença de maneira mais precisa (Pastores *et al.*, 2007).

2.4.1.1 Epidemiologia

A MPS I, como a maioria das doenças lisossômicas, é herdada de forma autossômica recessiva, sendo uma doença rara. A incidência mundial geral desta doença é bastante variável entre os estudos, sendo estimada entre 0,69 a 1,66 por 100.000 pessoas (Lowry *et al.*, 1990; Nelson, 1997; Meikle *et al.*, 1999; Baehner *et al.*, 2005; Moore *et al.*, 2008; Boy *et al.*, 2011; Neufeld e Muenzer, 2014). Contudo, dados de triagem neonatal demonstraram incidência entre 1:7.353 (Washington state, USA) (Elliott *et al.*, 2016) a 1:14.567 (Missouri, USA) (Hopkins *et al.*, 2015).

Estimativas de incidência da doença 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 (Lowry *et al.*, 1990; Nelson, 1997; Poorthuis *et al.*, 1999; Pastores *et al.*, 2007; Neufeld e Muenzer, 2014). Em estudo de Pastores *et al.*, publicado em 2007, no qual são capturados dados clínicos de pacientes com MPS I a fim de caracterizar a evolução natural da doença, a distribuição da MPS I entre homens e mulheres mostrou-se semelhante, como esperado para uma doença autossômica recessiva. A maioria dos pacientes registrados era de origem caucasiana. (Pastores *et al.*, 2007)

Existem raros estudos epidemiológicos sobre a MPS I no Brasil (D'aco *et al.*, 2012; Dornelles *et al.*, 2014). Segundo o Registro Brasileiro de MPS I, financiado pela Genzyme Corporation, e que faz parte de um Registro Internacional financiado pela mesma empresa, estavam registrados, em 2010, 891 pacientes com MPS I em todo o mundo, sendo 82 no Brasil (D'aco *et al.*, 2012). A Rede MPS Brasil cadastrou entre 2004 e 2013, 197 pacientes brasileiros com MPS I (Federhen *et al.*, 2016).

2.4.1.2 Tratamento

Não existe tratamento curativo para a MPS I. O manejo clínico dos pacientes com MPS I envolve time multidisciplinar de especialistas (Pastores e Meere, 2005; Pastores *et al.*, 2007; Pastores, 2008; Muenzer *et al.*, 2009; Turra e Schwartz, 2009; Neufeld e Muenzer, 2014) 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 TRE] (Schwartz *et al.*, 2008). Outras estratégias, tais como uso de TRE intratecal, chaperonas, inibidores de síntese de substrato e terapia gênica, estão ainda em fase de desenvolvimento (Schwartz *et al.*, 2008; Giugliani *et al.*, 2016). Não há, contudo, diretrizes terapêuticas ou protocolos clínicos brasileiros sobre o manejo e tratamento da MPS I.

2.4.1.2.1 Terapia de Reposição Enzimática

A laronidase, IDUA recombinante (nome comercial: Aldurazyme) é produzida pela Biomarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA, EUA, e pela Genzyme Corporation, MA, EUA. Esta 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 (Kakkis *et al.*, 2001; Sifuentes *et al.*, 2007; Schwartz *et al.*, 2008).

O regime de dosagem recomendada de laronidase é 0,58mg/kg de peso corporal administrado uma vez por semana por infusão intravenosa. Pré-tratamento com antipiréticos e/ou anti-histamínicos é recomendado 60 minutos antes do início da infusão (Genzyme, 2016).

A laronidase é indicada geralmente para pacientes das três formas clínicas com sintomas graves ou moderados da MPS I de qualquer idade que apresentem pelo menos uma manifestação

clínica com melhora através de TRE já descrita (Muenzer *et al.*, 2009; Giugliani, Federhen, Muñoz Rojas, *et al.*, 2010; Giugliani, Federhen, Rojas, *et al.*, 2010) (b). Outro artigo sugere oferecer TRE para todos os pacientes desde o diagnóstico até desenvolvimento de neuropatia grave ou outra condição que afete prognóstico (De Ru *et al.*, 2011).

Entretanto, ainda há dúvidas a respeito da eficácia deste tratamento em diversos desfechos clínicos (Kakkis *et al.*, 2001; Sifuentes *et al.*, 2007; Wraith *et al.*, 2007; Clarke *et al.*, 2009). Existem até o momento, um ensaio clínico (EC) de fase II (Kakkis *et al.*, 2001), um EC de fase III (Wraith *et al.*, 2004), um EC para estimativa de dose (Giugliani *et al.*, 2009) e outro EC aberto em população pediátrica (Wraith *et al.*, 2007) publicados que utilizaram diferentes delineamentos. O estudo de Giugliani *et al.*, de 2009, demonstrou que a TRE realizada quinzenalmente pode ser igualmente segura, sem diferença nos desfechos de eficácia já estudados (Giugliani *et al.*, 2009).

Existem três revisões sistemáticas publicadas até o momento que discutem eficácia e segurança da laronidase (El Dib e Pastores, 2007; Noh e Lee, 2014; Jameson *et al.*, 2016). Duas delas (El Dib e Pastores, 2007; Jameson *et al.*, 2016) incluíram somente um ensaio clínico randomizado de fase III (ECR) (Wraith *et al.*, 2004). Uma dessas revisões sistemáticas (Noh e Lee, 2014) incluiu ainda um estudo de follow-up (Clarke *et al.*, 2009), dois relatos de caso e um EC não controlado (Wraith *et al.*, 2007). Em nenhuma dessas revisões foi realizada meta-análise. Desta forma, o impacto do tratamento com laronidase entre os principais desfechos precisa ainda ser melhor avaliado, havendo dúvidas, por exemplo, sobre quando iniciar a TRE nessa doença e se sua eficácia é similar entre os grupos Hurler, Hurler-Scheie and Scheie.

Em abril de 2003, este produto foi aprovado pela agência americana de regulação (FDA) para o tratamento da MPS I e em junho do mesmo ano (Fda, 2003), foi aprovado também pela EMA para o tratamento das manifestações não-neurológicas da MPS I (Ema, 2003). No entanto, o CADTH não recomendou o financiamento da laronidase no Canadá (Cadth, 2005).

A laronidase é um medicamento de alto custo que recebeu registro na ANVISA em agosto de 2005, mas não se encontra incluída na lista de medicamentos excepcionais do MS. A inclusão da TRE entre os tratamentos disponíveis para MPS I é recente no Brasil (Giugliani, Federhen, Muñoz Rojas, *et al.*, 2010) (a). Conforme dados disponíveis, 60 pacientes brasileiros estavam sendo tratados com laronidase em 2008 (Boy *et al.*, 2011). Esses pacientes recebiam o medicamento dentro de programas de acesso expandido (subsidiado pela indústria) ou como uso comercial, ou seja, financiado diretamente pelos respectivos governos estaduais, sendo que 87% dos pacientes recebiam através de ordem judicial (Boy *et al.*, 2011).

Há poucos estudos sobre avaliação econômica da TRE para MPS I publicados na literatura e não há estudos de custo-efetividade para laronidase disponíveis. Connock *et al.* em 2006 tentaram, sem sucesso, desenvolver um modelo de custo-efetividade para laronidase, tendo atribuído o insucesso à falta de dados sobre a história natural da MPS I e sobre o efeito da TRE em desfechos centrais como mortalidade (Connock *et al.*, 2006). Wyatt *et al.*, realizado na Inglaterra com base nos dados do *National Health System* (NHS), não encontrou associação estatisticamente significativa na população pediátrica entre tempo em TRE e gastos totais, gastos sociais, hospitalares ou não-hospitalares (Wyatt *et al.*, 2012). Houve, porém, na população adulta, associação positiva estatisticamente significativa entre tempo em TRE e custos totais e sociais, apesar das limitações comentadas no estudo. Além disso, os autores mencionam ainda que devido a altos custos encontrados e a ausência de efeito medido nos desfechos clínicos e na

qualidade de vida do estudo, não foi possível realizar análise de custo-efetividade ou custo-utilidade.

2.4.1.2.2 Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

A alternativa existente à TRE é o TCTH, indicado principalmente para pacientes com idade até dois anos que apresentem quociente de inteligência (QI) acima de 70 (Muenzer *et al.*, 2009; Giugliani, Federhen, Rojas, *et al.*, 2010) (b). É um procedimento associado à alta morbimortalidade, que parece ter resultados favoráveis em desfechos não neurológicos (Wraith *et al.*, 2007).

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 (Wraith *et al.*, 2007). O número estimado de pacientes com Hurler que realizaram TCTH ultrapassa 400 (Boelens, 2006).

O TCTH aumenta a expectativa de vida e causa melhora em muitas anormalidades sistêmicas, sendo recomendado para pacientes com até dois anos de idade (Vellodi *et al.*, 1997). Entre os efeitos positivos desta terapia encontram-se a diminuição da hepatoesplenomegalia, da opacificação de córnea e das complicações cardiopulmonares, melhora da audição e no crescimento e desenvolvimento psicomotor, além de estar associado à preservação das funções cognitivas. A hidrocefalia também é prevenida ou estabilizada (Boelens, 2006; Wraith *et al.*, 2007; Clarke, 2008). Segundo Wraith *et al.*, publicado em 2007, o TCTH parece não ter efeito sobre as anormalidades esqueléticas, sobre a valvulopatia cardíaca e no comprometimento do olho (Wraith *et al.*, 2007). Segundo estudo de Fahnehjelm *et al.*, o TCTH parece reduzir, porém, não eliminar a opacificação de córnea (Fahnehjelm *et al.*, 2006).

Apesar de haver indicações para TCTH, poucos pacientes buscam este tratamento como modalidade terapêutica, possivelmente devido a desafios clínicos e logísticos desse procedimento no Brasil ou por atraso diagnóstico na América Latina (Giugliani, Federhen, Rojas, *et al.*, 2010; Muñoz-Rojas *et al.*, 2011), mesmo sendo esta a primeira linha de tratamento para crianças pequenas com fenótipo grave.

3 JUSTIFICATIVA

Sabe-se que a demanda por vários medicamentos que não têm sua eficácia e segurança demonstradas é cada vez mais frequente no Brasil, sendo algumas vezes balizada por ordens judiciais. Apesar de existir embasamento para o tratamento de várias doenças genéticas, este tratamento, no Brasil, pode estar sendo postergado pela falta de uma política eficiente ou pelos gastos não-justificados em medicamentos sem eficácia e segurança demonstradas.

A escolha da MPS I para ilustrar esta discussão foi baseada em diversos fatores que serão relacionados a seguir. O principal é que ela é uma doença rara e seu tratamento (TRE) com laronidase é de alto custo e já foi aprovado pelo FDA e EMA, além de outras agencias internacionais. Como mencionado anteriormente, já existe estudo clínico fase III, duplo-cego, randomizado contra placebo, publicado na literatura, permitindo uma avaliação, ainda que parcial, de sua eficácia e segurança.

A enzima utilizada para TRE nesta doença possui registro na ANVISA, mas não foi incluída na lista de medicamentos do componente especializado de assistência farmacêutica brasileiro. Este fato abre caminho para que os pacientes brasileiros com MPS I já estejam fazendo uso deste medicamento, na maioria das vezes com financiamento dos governos estaduais e, provavelmente, sob ordem judicial (De Souza *et al.*, 2010; Boy *et al.*, 2011; Diniz *et al.*, 2012; Medeiros *et al.*, 2013). No entanto, não existem protocolos e diretrizes clínicas balizadas pelo MS para orientação e monitorização deste tratamento.

Assim, os dados a serem obtidos neste projeto, e o seu tratamento teórico e estatístico por parte da aluna proponente, caracterizada por seu caráter de isenção, provavelmente terão impacto

científico, econômico-social não apenas para a ampliação do acesso a esta terapia, mas também sobre o SUS, uma vez que esta tecnologia ainda não está incorporada ao mesmo.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia e a segurança da TRE endovenosa com laronidase para MPS I.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Identificar os desfechos de eficácia que são influenciados pelo uso de laronidase na MPS I;
- 2) Identificar os desfechos de segurança associados ao uso de laronidase para MPS I;
- 3) Identificar desfechos clínicos que devem ser melhor avaliados, a fim de estabelecer os reais benefícios da TRE para MPS I;
- 4) Identificar o subgrupo de pacientes com MPS I que é mais beneficiado pelo uso de laronidase;
- 5) Identificar a faixa etária mínima na qual está indicado o uso de laronidase.

5 METODOLOGIA

Os objetivos deste trabalho foram cumpridos por meio de revisão da literatura especializada, com o objetivo de responder a pergunta estruturada PICO (Quadro 1). A revisão sistemática sobre eficácia e segurança da laronidase foi realizada de acordo com os princípios da MBE, com o método proposto pela Cochrane Collaboration (Higgins e Green, 2011). Os aspectos disponíveis na literatura (eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade) foram analisados de forma extensa e crítica. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre através do GPPG (nº 06-547). Este estudo está registrado em PROSPERO (CRD42015032570).

5.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

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 com pesquisa em *ClinicalTrials.gov* para identificação de possíveis estudos previamente registrados. A única restrição aplicada às buscas foi a data de publicação, sendo selecionados os estudos publicados até 31 de dezembro de 2015. A estratégia de busca utilizada no Pubmed/medline foi a seguinte (em língua inglesa): (MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I OR MUCOPOLYSACCHARIDOSIS I) AND (LARONIDASE OR ENZYME REPLACEMENT THERAPY). No EMBASE e no LILACS utilizamos a busca expandida 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).

5.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Planejamos incluir ECR nos quais a TRE fosse utilizada para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de MPS I. 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. Além disso, os estudos seriam excluídos caso não avaliassem algum dos 28 desfechos considerados relevantes, e que foram definidos *a priori* pela equipe através de reunião de especialistas.

A seleção dos artigos foi feita de modo independente por dois pesquisadores (ADD, DLVA), que avaliaram os resumos identificados pela pesquisa quanto aos critérios de elegibilidade. As decisões foram comparadas e os artigos considerados relevantes foram enviados a outra dupla de revisores (OA, AAS) que os extraíram de modo independente e utilizando formulários padronizados, com informações sobre as características dos estudos (delineamento, métodos de randomização, população participantes, intervenções e desfechos). Da mesma forma, realizou-se uma reunião de consenso entre ambos, chegando a um resultado único; as divergências foram resolvidas, quando necessário, pela intervenção de um terceiro investigador (IVDS). Além disso, as referências dos artigos selecionados foram avaliadas a fim de serem identificados estudos de interesse não encontrados anteriormente. Durante o processo de extração dos dados, informações complementares não descritas nos artigos foram pesquisadas nas bases

de registros de ensaios clínicos (<http://www.clinicaltrial.gov> e Registro Cochrane de Ensaios Controlados) e foi enviado um email para os autores solicitando dados faltantes.

Estudos com sobreposição de dados seriam excluídos da meta-análise, sendo optado por incluir estudos com maior número de pacientes ou, em caso de mesmo número, seria incluído o estudo com maior tempo de seguimento.

Quadro 1. Pergunta estruturada (PICO)

| | |
|-------------|--|
| População | Crianças e adultos com Mucopolissacaridose Tipo I |
| Intervenção | Laronidase (em monoterapia) |
| Comparador | Placebo |
| Desfechos | Eventos adversos, óbito, sobrevida, índice de apneia e hipopneia, GAGs, hepatoesplenomegalia, cardiomiopatia e valvulopatia, mobilidade articular, crescimento e estado nutricional, peso e estatura, qualidade de vida, opacificação de córnea e acuidade visual, testes de caminhada de 6 e 12 minutos, capacidade funcional (NYHA e CVF), mielopatia e hidrocefalia, regressão neurológica, deficiência intelectual, distúrbios de comportamento, número de infecções do trato respiratório, número de hospitalizações, número de otites, custo-efetividade |

5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A síntese quantitativa foi realizada tanto pelo modelo de efeitos fixos, quanto pelo modelo de efeitos aleatórios, representada pelos métodos do inverso da variância e de DerSimonian-Laird, respectivamente. Inferências primárias na análise de efeitos aleatórios. Assumindo uma

distribuição normal, calculamos estimativas aproximadas de erros-padrão a partir de intervalos de confiança de 95%. Para desfechos contínuos, quando não relatados, desvios-padrão (DP) faltantes foram inseridos usando o DP pesado pelo tamanho da amostra a partir de todos os estudos com informação completa. Para proporções, a transformação do arco-seno duplo de Freeman-Tukey foi empregada. Para estudos individuais envolvendo dados de contagem, calculou-se o IC exato de 95%. A distribuição preditiva de 95%, ou seja, a amplitude de valores (com 95% de confiança) a ser estimada em um novo ensaio clínico foi construída pelo método frequentista proposto por Higgins *et al.* (Higgins *et al.*, 2009) assumindo uma distribuição t. A heterogeneidade estatística foi avaliada pelo teste Q de Cochran e quantificada pelo índice I^2 . Um valor de $p < 0.05$ foi considerado como evidência de efeito significativo do tratamento; no entanto, para o teste Q, tipicamente com baixo poder estatístico (Pereira *et al.*, 2010), um nível de significância de $p < 0.1$ foi escolhido. Todas as análises estatísticas foram realizadas no programa Stata 13 (Stata Corp., College Station, TX, Estados Unidos).

5.4 ANÁLISE DOS DESFECHOS NÃO INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE

Definimos *a priori* que apenas desfechos descritos em mais de 50% dos estudos incluídos na revisão sistemática seriam comparados e teriam sua qualidade sistematicamente avaliada de acordo com critérios GRADE (Guyatt *et al.*, 2008; Balshem *et al.*, 2011; Guyatt *et al.*, 2011). Além disso, apenas aqueles desfechos com análise estatística comparando antes e depois da intervenção e com classificação GRADE igual ou superior a MODERADO foram considerados como indicativos de evidência sobre eficácia ou segurança. A avaliação da qualidade dos artigos de acordo com esses critérios foi feita de modo independente por dois investigadores (ADD, TA).

6 ARTIGO EM INGLÊS

Artigo submetido à revista Orphanet Journal of Rare Diseases

EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENOUS LARONIDASE FOR MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Alícia Dorneles Dornelles*¹, Osvaldo Artigalás^{2,3}, André Anjos da Silva⁴, Dora Lucia Vallejo Ardila⁵, Taciane Alegra⁶, Tiago Veiga Pereira⁷, Filippo Pinto e Vairo⁸, Ida V. D. Schwartz^{1,5,8,9}

1. Postgraduate Program in Genetics Applied to Medicine, Department of Pediatrics, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.
2. Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas (HMIPV), Brazil.
3. Clinical Genetics Unit, Children's Hospital, Grupo Hospitalar Conceição (HCC/GHC), Brazil.
4. UNIVATES University, Brazil.
5. Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.
6. Nutrition, Biomarkers and Health Research Group, University College Dublin, Ireland.
7. Instituto de Educação e Ciências em Saúde, Hospital Alemão Osvaldo Cruz, Brazil.
8. Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.
9. BRAIN Laboratory, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

*Corresponding author:

Alícia Dorneles Dornelles, MD

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Genética Médica

Rua Ramiro Barcelos, 2350, 3º andar ZIP Code: Porto Alegre, RS 90035-903 – Brazil

E-mail: alidorneles@gmail.com

Phone: + 55 51 33598011 Fax: + 55 51 33598010

ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) is an autosomal recessive disease caused by deficient activity of alpha-L-iduronidase, with a broad clinical spectrum and multisystemic involvement. Intravenous (IV) enzyme replacement therapy (ERT) with laronidase is currently used for treating patients with MPS I. **Objective:** The aim of the present study was to evaluate the efficacy and safety of IV laronidase for treatment of MPS I. **Methods:** A systematic literature review was performed by searching the ClinicalTrials.gov, MEDLINE/PubMed, EMBASE, LILACS, and Cochrane Library databases. The search was limited to clinical trials published until December 31, 2015. The first inclusion criterion was being a randomized controlled trial (RCT). If fewer than 5 RCTs were identified, open-label trials and nonrandomized trials, controlled or uncontrolled (quasi-experimental), including ≥ 5 patients, and evaluating relevant outcomes defined *a priori*, would also be included. The systematic review was conducted according to Cochrane Collaboration, while the meta-analysis followed PRISMA guidelines. **Results:** The selection phase retrieved 613 articles. During the first phase of selection, 66 duplicated entries were excluded and 547 articles were screened, of which 155 had the abstract or full text read for assessment of eligibility. Of these papers, nine (only two RCTs) were ultimately included for qualitative synthesis. Four papers were included in the meta-analysis, which was performed for the following outcomes: occurrence of treatment-emergent or infusion-related adverse events (65%; 95%CI 53, 76), mild in most cases, development of IgG antibodies to laronidase (88%; 95%CI 67, 100), apnea-hypopnea index [mean change 0.05 (95%CI -10.3, 10.4)], urinary glycosaminoglycans (GAGs) [mean change -65.5 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinine (95%CI -68.8, -62.3)], liver size [mean change -31.03% (95%CI -36.1, -25.9)], left ventricular mass index [mean change 0.49 (95%CI -2.3, 3.3)], and distance covered in the 6-minute walk test [mean change 17.25 m (95%CI -6.64, 41.13)]. Among the outcomes not included in meta-analysis, we found evidence for benefit of laronidase on shoulder flexion. **Conclusions:** Our findings suggest that IV laronidase effectively reduces urinary GAGs excretion and hepatomegaly, and can improve shoulder flexion in MPS I patients. Laronidase appears to be safe in the studied population.

Keywords: enzyme replacement therapy, MPS I, laronidase, systematic review, meta-analysis.

BACKGROUND

Mucopolysaccharidosis type I (MPS I; OMIM 252800) is an autosomal recessive lysosomal storage disease (LSD) caused by deficient activity of the enzyme alpha-L-iduronidase (IDUA, EC 3.2.1.76). IDUA catalyzes cleavage of iduronic acid residues from the glycosaminoglycans (GAGs) heparan and dermatan sulfate. In MPS I, these partially broken down GAGs build up within lysosomes and are excreted in urine at above-normal concentrations [1].

The worldwide incidence of this disease is estimated at approximately 1 in 100,000 newborns [1-3]. However, neonatal screening data have yielded incidence rates ranging from 1:7,353 (Washington state, USA) [4] to 1:14,567 (Missouri, USA) [5].

Patients are affected to different degrees, but life expectancy is generally shorter than the healthy individuals [1]. From a clinical standpoint, cases can be divided into three broad phenotypes: Hurler syndrome, the severe form, with major intellectual impairment; Hurler–Scheie syndrome, the intermediate form, and Scheie syndrome, the attenuated form, the latter with little or no cognitive impairment. However, it bears noting that these subtypes are part of a continuous spectrum representing a single condition, and that clinical heterogeneity is observed even within subgroups [3].

There is no curative treatment for MPS I. Currently available therapeutic options include interventions designed to address the clinical phenotype (such as surgery to correct hernias) or the mutant protein (hematopoietic stem-cell transplantation and enzyme replacement therapy [ERT] with laronidase). Laronidase, or recombinant α -L-iduronidase (trade name: Aldurazyme), is manufactured by Biomarin Pharmaceutical Inc. and Genzyme Corporation, USA. This enzyme is produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary cells. The recommended dosage regimen of laronidase is 0.58 mg/kg body weight, administered once weekly as an intravenous (IV) infusion. Pretreatment is recommended 60 minutes prior to the start of the infusion and may include antihistamines, antipyretics, or both [6]. At the currently recommended dosage, laronidase does not cross the blood–brain barrier and, therefore, has no effect on the central nervous system. Three published systematic reviews have aimed to assess laronidase efficacy and safety [7-9]. Two of these [8, 9] included only one phase III randomized clinical trial (RCT) [10]. One of these systematic reviews [7] also included a follow-up study [11], two case reports [12, 13], and one uncontrolled clinical trial [14]. None of these reviews included a meta-analysis. Therefore, the impact of laronidase treatment on key outcomes is still unclear. Doubts remain, for instance, as to the ideal timing of ERT initiation and whether ERT has similar efficacy in the Hurler, Hurler–Scheie, and Scheie forms.

The present study sought to evaluate the efficacy and safety of laronidase ERT in MPS I by conducting a systematic review with meta-analysis with expanded study inclusion criteria, i.e., considering non-RCT designs eligible for meta-analysis.

METHODS

This study has been registered with the PROSPERO database (CRD42015032570). The systematic review was conducted as proposed by the Cochrane Collaboration [15].

1. Information sources and search strategy

The MEDLINE (via PubMed), Embase, LILACS, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases were searched. The ClinicalTrials.gov website was also searched for potentially eligible trials. The only restriction on this search strategy was the date of publication. Only those studies published before December 31, 2015 were retrieved. The following search strategy was applied to MEDLINE/PubMed: (MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I OR MUCOPOLYSACCHARIDOSIS I) AND (LARONIDASE OR ENZYME REPLACEMENT THERAPY). For Embase and LILACS, an expanded search query with the following keywords was used: mucopolysaccharidosis AND type AND i OR 'mucopolysaccharidosis'/exp OR

mucopolysaccharidosis AND i combined with 'laronidase'/exp OR laronidase OR 'enzyme'/exp OR enzyme AND replacement AND ('therapy'/exp OR therapy).

2. Eligibility criteria and study selection

We planned to include RCTs of laronidase ERT for treatment of patients with a confirmed diagnosis of MPS I. If fewer than five trials meeting these criteria were identified, lower-powered studies (open-label and non-randomized trials, controlled or otherwise, including quasi-experimental designs), as long as the sample size was ≥ 5 , would also be included. Studies that did not evaluate at least one of the 28 outcomes of interest, defined *a priori* by a team of experts, were excluded (Table 1).

The selection stage was performed independently by two investigators (ADD, DLVA), who assessed the abstracts retrieved during the search stage for eligibility. Decisions were compared, and articles deemed relevant were forwarded to two other investigators (OA, AAS) who, independently, using standardized data collection forms, extracted information on the characteristics of these studies (design, randomization methods, population of participants, interventions, and outcomes). The two investigators then took part in a consensus meeting. Any divergences that remained were addressed by the intervention of a third investigator (IVDS). Finally, the references of the selected articles were hand searched for potentially relevant studies not identified by the previous search strategies. During the data extraction process, the ClinicalTrials.gov database and Cochrane Central Register of Controlled trials were searched for supplemental information not present in the articles. When such information could not be retrieved, an email was sent to authors requesting non-reported data.

Studies with overlapping data were excluded from meta-analyses. In these cases, the study with the largest sample (or, if both studies had the same sample size, that with the longest follow-up) was retained for analysis. The Cochrane Risk of Bias (RoB) tool was used to examine the risk of bias in RCTs. Each domain was classified as having "low risk" (+), "high risk" (-) or unclear risk (?) of bias.

3. Statistical analysis

For meta-analysis, we used both fixed and random-effects (RE) models based on the general inverse variance approach and on the DerSimonian-Laird method, respectively. Primary inferences are based on RE analyses. By assuming a normal distribution, we calculated approximate standard error estimates from 95% confidence intervals (CI). For continuous outcome data, when not reported, missing standard deviations (SD) were imputed using the sample size weighted SD from all of the studies with complete information. Meta-analyses of proportions employed the Freeman-Tukey double arcsine transformation. For single studies involving count data, exact 95% CI were calculated. We also computed 95% predictive intervals, that is, the approximate predictive distribution for an effect in a future study, given the current observed levels of statistical heterogeneity and uncertainty. For the latter analyses, we used the frequentist approach described by Higgins et al. [16]. We detected and quantified the statistical heterogeneity via the Cochran's Q test and I^2 metric, respectively. Results with $P < 0.05$ were deemed statistically significant, except for the Q test, which was considered significant when a $P < 0.10$ was observed [17]. Within the same trial, when multiple groups were investigated (e.g. different doses were tested), each group was considered an independent stratum. All analyses were carried out with Stata 13 (StataCorp, College Station, TX, USA).

4. Analysis of outcomes not included in meta-analysis

We defined *a priori* that only those outcomes reported in > 50% of studies included in the systematic review would be compared and selected for systematic evaluation of quality according to the GRADE criteria [18-20]. Furthermore, only those outcomes compared before and after intervention and with a GRADE classification of moderate or better were considered indicative of evidence of efficacy or safety. Assessment of article quality in accordance with the GRADE criteria was performed independently by two investigators (ADD, TA).

RESULTS

The search results are described in Figure 1. The broad search strategy retrieved 613 articles. During the first phase of selection, 66 duplicated entries were excluded and 547 articles were screened, of which 155 were read in full for assessment of eligibility. Of these articles, three were systematic reviews [7-9] that included data from other included articles and were thus excluded from selection. As only two papers were RCTs, we expanded our selection criteria as defined *a priori*. Then, we conducted a second round of screening; this yielded nine papers, including the two RCTs (Table 2). As defined *a priori*, two studies reporting on data from the same population were excluded from data extraction [10, 21].

In the nine articles included, data were available for 19 of the 28 outcomes of interest. Among the four papers with data available for meta-analysis, only 7 of 28 outcomes [adverse events, apnea-hypopnea index (AHI), GAGs, liver volume, cardiomyopathy, and performance in 6-minute walk test performance (Table 1)] could be assessed by meta-analysis. Table 1 lists reasons for exclusion of studies from meta-analysis. Qualitative synthesis could be performed for 4 of 21 other outcomes: joint mobility, height, quality of life, and heart valve involvement.

Publication bias was present in included studies. However, the magnitude of this bias was not possible to estimate. Due to the absence of suitable comparator groups and the small number of studies included in the meta-analyses, it was not possible to estimate inflation in relative efficiency magnitudes, nor to employ funnel plot asymmetry tests.

Regarding co-interventions (Table 2), in Kakkis et al. [22] diphenhydramine was used at the physician's discretion as premedication in patients with a history of urticaria. Kakkis et al. [22], Sifuentes et al. [21], Wraith et al. [10], Clarke et al. [11] and Giugliani et al. [23] used human albumin to dilute laronidase. Only Clarke et al. [11] referred no difference in safety profile among patients who received laronidase without human albumin administration. Wraith et al. [14] did not use albumin, and reported a similar adverse event profile. In Kakkis et al. [22], when clinically indicated, patients underwent cervical fixation for subluxation, mitral valve replacement, and ventriculo-peritoneal shunt placement (each procedure in a different patient) during the trial. Dualibi et al. [24] reported the following procedures in their sample: one patient underwent myringotomy with tube placement and adenoidectomy, another patient underwent adenotonsillectomy, and two other patients underwent tympanostomy with tube placement. All surgeries happened prior to ERT starting; however, the time between surgery and AHI evaluation is not clear. The other studies included in the review did not report any co-interventions other than those already described.

1. Data included in meta-analysis

The results of meta-analysis for seroconversion and frequency of adverse events, mean change in AHI, GAGs, liver volume, cardiomyopathy, and performance in 6-minute walk test are described in Figures 2 through 6 and in Tables 3 and 4. All reported deaths (n=4) were deemed unrelated to treatment. The evaluation of the risk of bias in RCTs included is shown in Table 5.

2. Qualitative synthesis of non-meta-analyzed data

Qualitative synthesis was performed for the following outcomes not included in meta-analysis: joint mobility, quality of life, valve involvement, and height (Table 6). According to our criteria, evidence of benefit of laronidase therapy was only found for joint mobility. For the other three outcomes, the data available in the literature was insufficient for us to draw any inferences as to the effect of the drug (GRADE classification low to very low, Table 6).

2.1. Joint mobility (GRADE moderate)

In all included articles that reported this outcome (n=5), joint mobility was evaluated by range of motion (ROM), measured by a goniometer (Table 1). However, the studies were heterogeneous, as the protocols used for ROM evaluation differ in regards to the side measured, the type of ROM (active or passive), and the joints evaluated. GRADE classification for this outcome was MODERATE (Table 6), suggesting that laronidase ERT has a beneficial effect on shoulder flexion (improvement in ROM ranging from 17° to 33.5°).

2.2. Height and growth velocity (GRADE low)

Height was evaluated in four studies (Table 1). However, only one reported statistical analyses (Table 6). Kakkis et al. [22] reported a mean 6 cm (5%) increase in height in six prepubertal patients; mean growth velocity also increased (Table 6). Sifuentes et al. [21] reported greater gain of height in the group that started receiving ERT at the prepubertal stage, with a mean gain of 33 cm after 6 years, representing 27% growth from baseline.

2.3. Quality of life (GRADE low)

The included studies (n=4) assessed quality of life through different instruments: Sifuentes et al. used a modified version of an MPS-specific questionnaire [21]; the other studies used the Health Assessment Questionnaire (HAQ) or Child HAQ (CHAQ), which scores range from 0 to 3. In the study by Wraith et al. [10], the CHAQ/HAQ score was 1.9 in the placebo group and 2.0 in the laronidase group at first assessment, with no significant between-group difference after treatment. Tylki-Szymanska et al. [25] reported improvement in the following categories of HAQ (Table 6): eating/drinking (p=0.028), dressing (p=0.046), tooth brushing (p=0.043), toileting (p=0.028), and walking (p=0.028).

2.4. Valvulopathy (GRADE very low)

Valvulopathy was evaluated through echocardiogram in four studies (Table 1) and no study has shown statistical analysis. At Brands et al. [26], all patients have valve abnormalities at the beginning of treatment (the main findings are mitral valve regurgitation in three patients, aortic valve regurgitation in two and regurgitation of both mitral and aortic valve in one patient).

DISCUSSION

This is the first meta-analysis to evaluate the safety and efficacy of IV laronidase for treatment of MPS I patients. Also, this is the first review to systematically include data from non-RCT studies for this disorder. Our meta-analysis results show that laronidase effectively reduces liver volume (one of the main markers of GAGs storage) and urinary GAGs excretion. The effect

of IV laronidase in reducing hepatomegaly had previously been reported in a retrospective controlled trial carried out by our group [27].

The results of our systematic review suggest that, as expected for rare disorders, there are few studies on this issue published in the literature, and those few studies are very heterogeneous, thus precluding meta-analysis of most variables. With the advancement of technology, new treatment options are emerging, including those targeting rare diseases. However, without evidence to support or quantify the benefits of these therapies, these options are unlikely to gain widespread use and be covered by health systems. In this case, systematic reviews on costly existing treatments for rare diseases are important to support the clinical decision-making process and to define the profile of patients who are more likely to respond positively to each treatment. When assessing rare diseases, evidence from RCTs is not always available. Therefore, other designs may be considered and assessed critically with a view to supporting the decision-making process.

Other challenge to deal with is the incompletely reported data as publication bias was present. Usually, data from secondary outcomes were poorly mentioned, once the trial was not designed for measuring that. In most cases, however, there are conclusions being made without showing the data and full report of results, which may indicate publication bias.

Three systematic reviews already published and retrieved by our search strategy aimed to evaluate laronidase efficacy, although a meta-analysis could not be performed. Jameson et al. [9] and El Dib et al. [8] proposed to conduct a meta-analysis; however, the scarcity of data and the limited inclusion criteria precluded this. Jameson et al. [9] included only one study that fulfilled their inclusion criteria, and the same authors were responsible for selection and extraction of data. Noh et al. [7] included two case reports from the same patient, as well as one retrospective study, and did not perform any comparison between the included studies. The only comparison made was between two studies [10, 11], which reported data from the same population. For meta-analysis, comparisons should be made between at least two different populations.

One strength of the present study was that we included only prospective trials, in an attempt to avoid memory and selection bias. Prospective trials also have the advantage of collecting data accordingly with the aimed outcomes, what doesn't happen on retrospective trials. Furthermore, including only those case series with $n \geq 5$ increases the statistical power of the findings of our meta-analysis, given that MPS I is a rare disease.

We chose to include studies testing different IV laronidase regimens, as comparisons of these regimens have failed to show significant differences between them [23, 28]. Even if higher doses influence the effect in favor of treatment (not demonstrated in previous studies), we do not believe this would have altered the results of our meta-analysis. The same applies to the occurrence of adverse events at higher doses: current studies do not support statistically significant differences, and this is unlikely to have interfered with our results. [14, 23]

Unpublished work was covered by the identification of conference abstracts containing data deemed to be of interest. The final published articles were then included when available. Brands et al. [29] was a conference-presented abstract of another included article [26] and was thus excluded. Polgreen et al. [30] and Furlan et al. [31] are also abstracts and the final publication of which was not found by our systematic review. The first was excluded as data are not shown separately for each MPS type and the second because the design of the study was not clear.

Although we were not able to perform quantitative measurement of all summarized results, our study also suggests that ERT can affect ROM, with positive effects on shoulder flexion.

Interventions such as physical therapy, when provided, may contribute to improved joint mobility, and it is thus advisable that such interventions be reported in all studies that analyze this outcome [32]. However, none of included studies has mentioned this aspect and this lack of information have been reported elsewhere [32].

In the studies included in our review, laronidase was safe, with adverse events being mild in most cases; those reported in two or more studies (and thus included in the meta-analysis) were rash, urticaria, and fever. The only placebo-controlled trial [10] found no significant between-group difference. Although a high number of patients exhibited seroconversion, results for this outcome were highly heterogeneous, as our meta-analysis shows. Moreover, an association between presence of antibodies and development of adverse effects was not demonstrated in the included studies.

Due to the lack of available data and to the heterogeneity of the included studies, we could not assess how ERT affects the other outcomes defined *a priori*. From data obtained in this meta-analysis, laronidase is safe and effective for treating all phenotypes, as our included sample allows generalizability of our findings. However, studies included did not show data separately for each phenotype and some differences in response need to be further evaluated.

We aimed to include an evaluation of cost-effectiveness. However, we found no study that included this outcome. Wyatt et al. [33] addressed cost of treatment in patients with MPS I and was not included in this systematic review because they reported results of retrospective data as well. There are currently no adequate cost-utility studies with an appropriate time horizon and considering the health system perspective - particularly for countries with universal health systems. Other studies conducted by our group show that patients on ERT undergo fewer medical interventions, which can lead to a reduction in direct medical costs to the publicly funded health care system [32, 34].

Given the volume of patients with MPS I already diagnosed and on treatment, we suggest that appropriately designed studies be conducted to evaluate other outcomes truly relevant to the course of this disease, as well suggested by El Dib et al. [8]. Furthermore, any future prospective, exploratory observational studies should be better designed, including control for potential confounders and proper reporting of data, so as to contribute to the assessment of ERT efficacy in the various organs affected by MPS I.

CONCLUSIONS

Laronidase effectively reduces urinary GAGs excretion and hepatomegaly. Laronidase is safe in the studied population, with generally mild adverse events. Our results also suggest a beneficial effect of this drug on ROM, specifically on shoulder flexion.

FIGURES AND TABLES

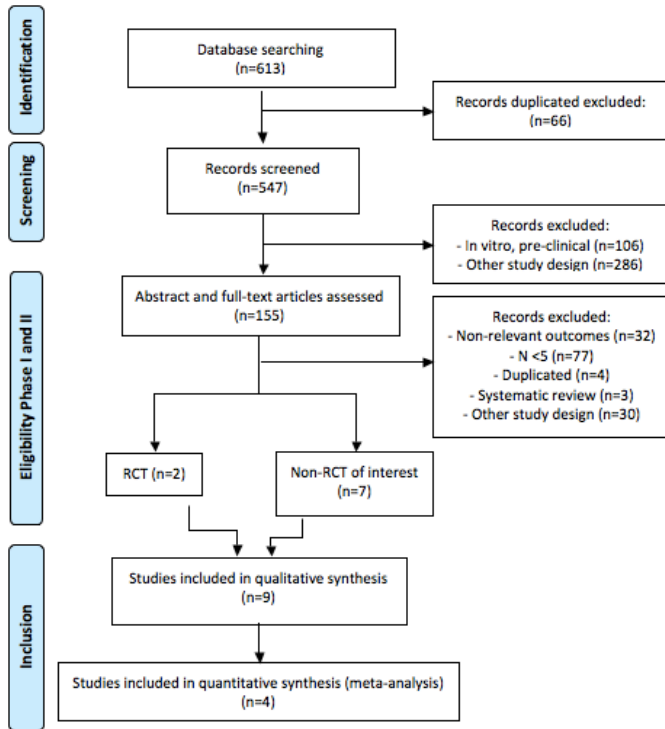


Figure 1. Laronidase for MPS I: PRISMA flow diagram.

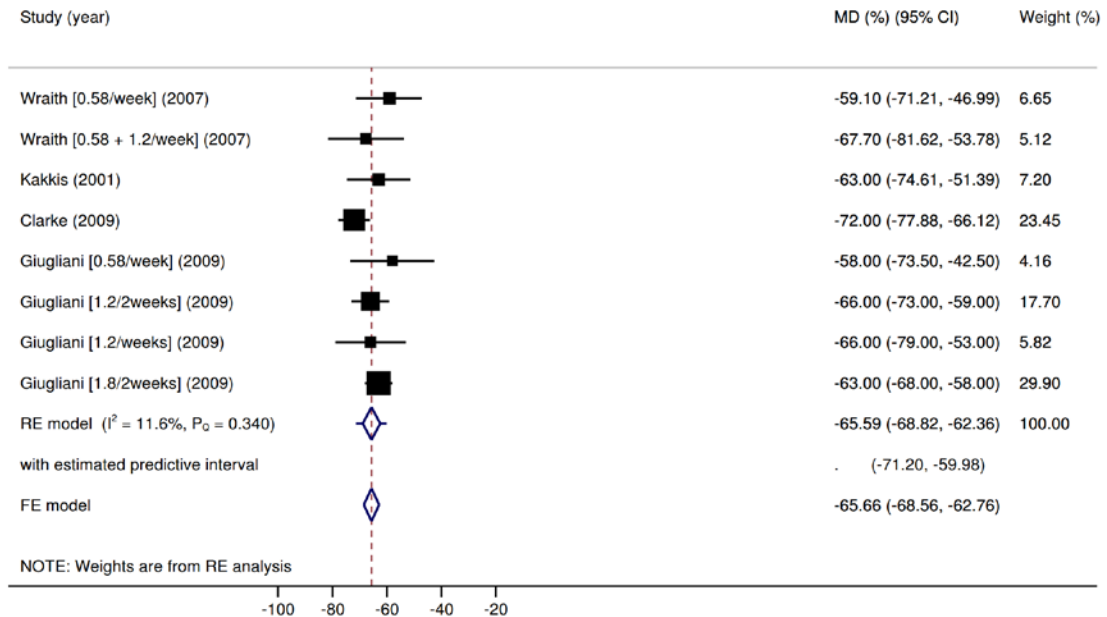


Figure 2. Laronidase for MPS I: Forest plot of summary results for mean change in urinary GAGs excretion under a random-effects model.

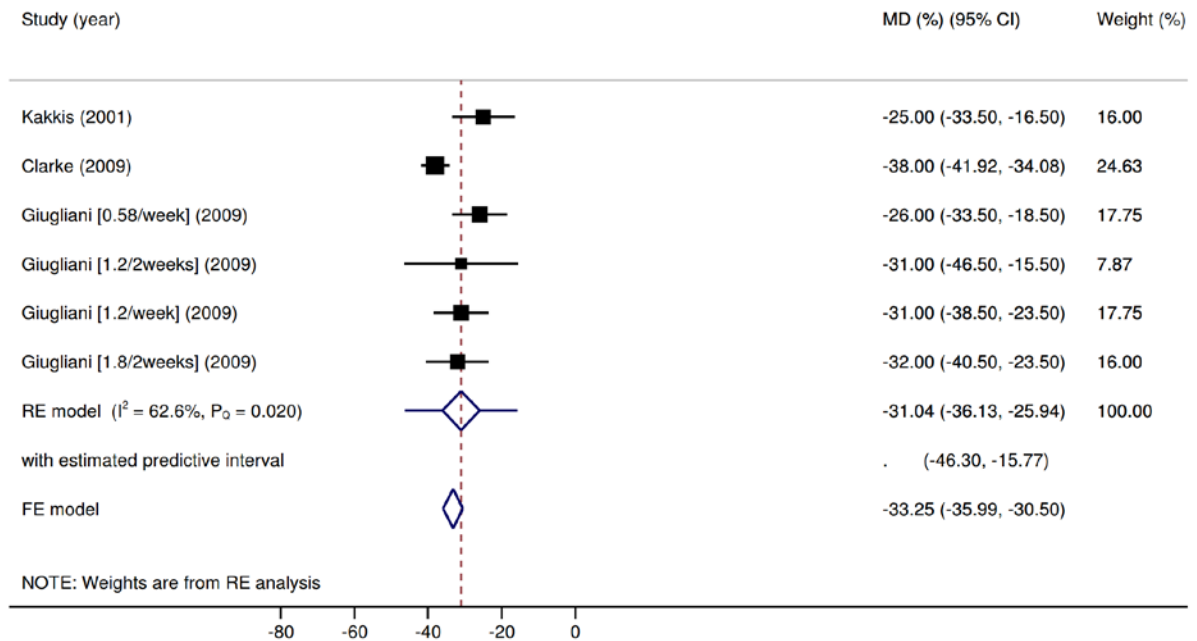


Figure 3. Laronidase for MPS I: Forest plot of summary results for mean change in liver volume under a random-effects model.

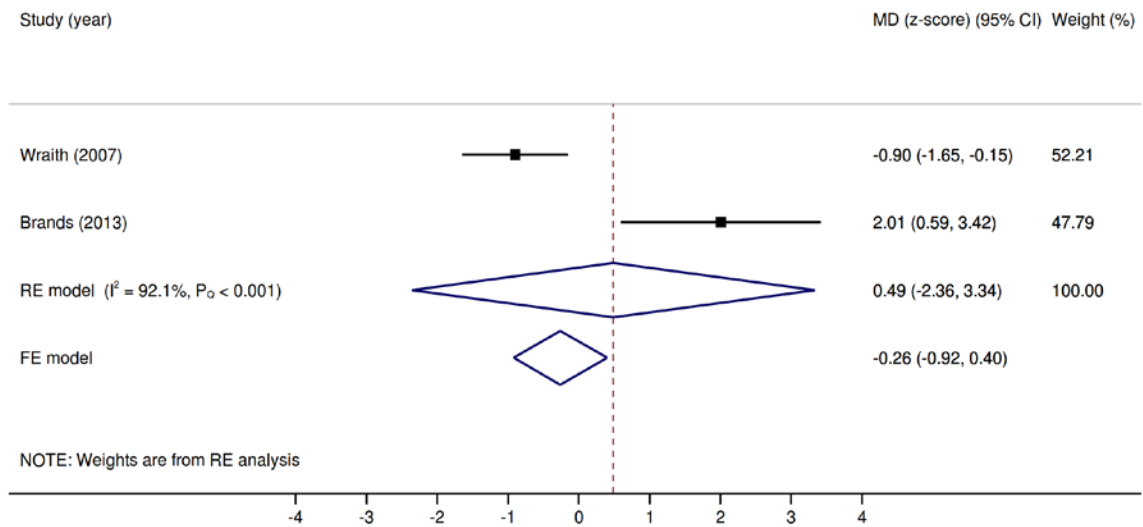


Figure 4. Laronidase for MPS I: Forest plot of summary results for mean change in left ventricular mass index under a random-effects model.

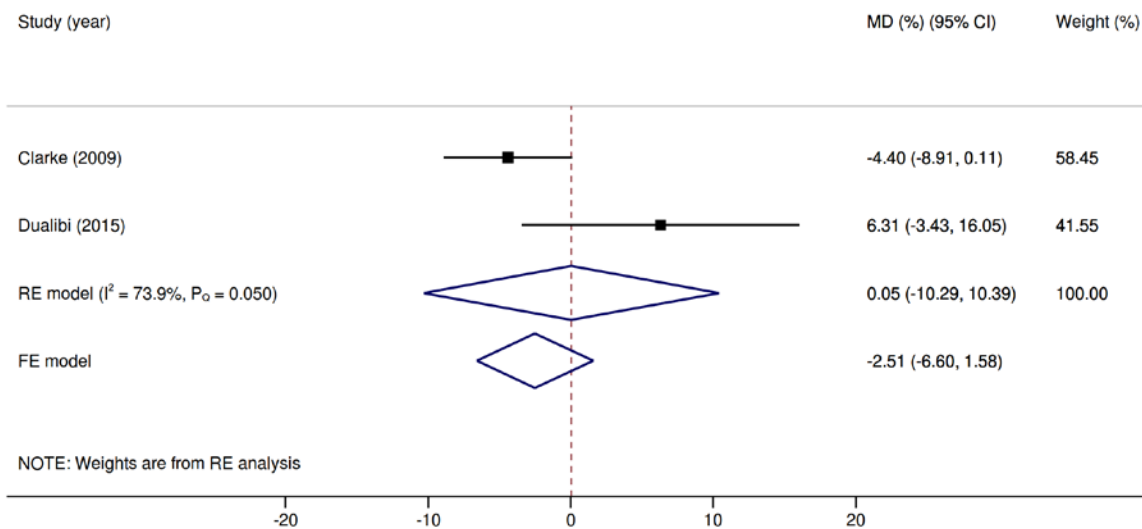


Figure 5. Laronidase for MPS I: Forest plot of summary results for mean change in apnea-hypopnea index under a random-effects model.

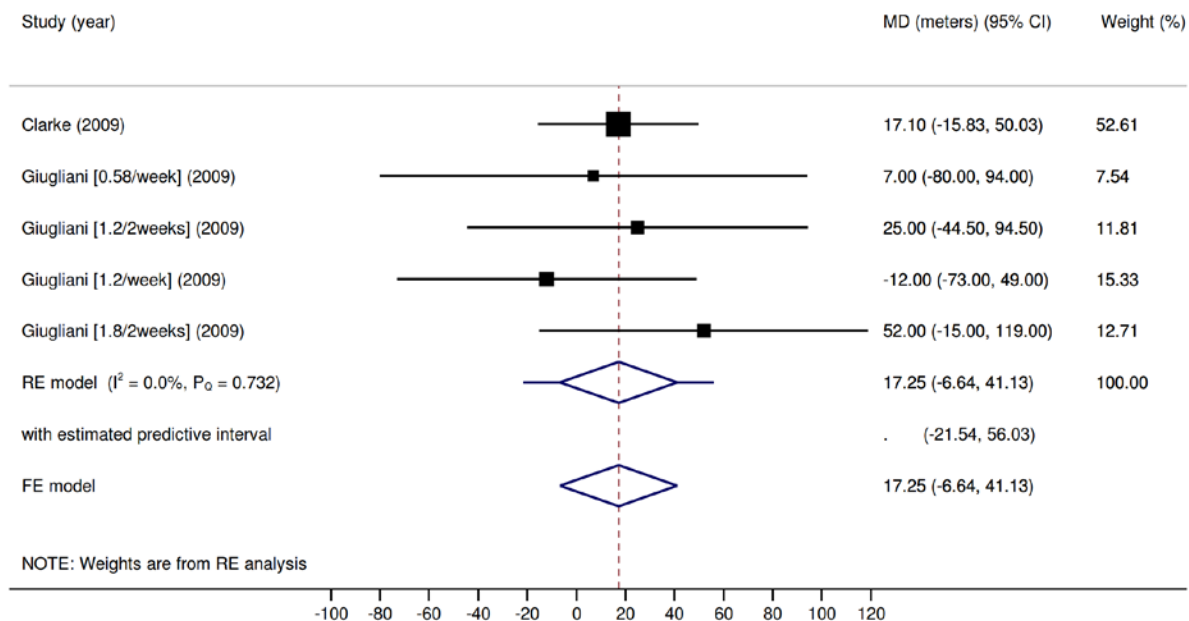


Figure 6. Laronidase for MPS I: Forest plot of summary results for mean change in 6-minute walk test performance under a random-effects model.

Table 1. Laronidase for MPS I: Outcomes defined *a priori* and studies that evaluated them.

| Outcomes | Number of articles | References included in meta-analysis | References excluded from meta-analysis | Reasons for exclusion |
|---|---------------------------|---|---|---|
| Adverse events | 6 | [11, 14, 22, 23] | [10, 21] | same population |
| AHI | 6 | [11, 24] | [10, 21] [14, 22] | same population no MD |
| GAGs | 6 | [11, 14, 22, 23] | [10, 21] | same population |
| Hepatomegaly | 6 | [11, 22, 23] | [10, 21] [14] | same population different measurement method |
| Cardiomyopathy | 5 | [14, 26] | [21] [22] [11] | same population different measurement method data not shown |
| Joint mobility | 5 | | [10, 21] [22] [11] [25] | same population no MD only study available unclear measurement method |
| Height and growth velocity | 4 | | [22] [11, 14] | only study available data not shown |
| Quality of life | 4 | | [21] [10] [11] [25] [21] | same population same population only study available no MD different measurement method |
| Valvulopathy | 4 | | [11, 22, 26] [21] | data not shown same population |
| Corneal clouding | 3 | | [21, 22] [21] | data not shown same population |
| Death | 3 | [11, 14, 23] | | |
| 6-minute walk test performance | 3 | [11, 23] | [10] | same population |
| Visual acuity | 3 | | [22] [21] [11] | data not shown same population only study available |
| Weight | 3 | | [14, 22] [21] | data not shown same population |
| Functional classification (NYHA) | 2 | | [22] [21] | only study available same population |
| FVC | 2 | | [10] [11] | same population only study available |
| Splenomegaly | 2 | | [22] [21] | only study available same population |
| Myelopathy and hydrocephalus | 1 | | [21] | only study available |
| Neurological regression | 1 | | [14] | only study available |
| Nutritional status | 0 | | | |
| Number of RTIs | 0 | | | |
| Number of hospitalizations | 0 | | | |
| Number of ear infections | 0 | | | |
| Intellectual disability | 0 | | | |
| Survival | 0 | | | |

| | |
|--|---|
| Cost-effectiveness | 0 |
| Behavioral disorders | 0 |
| 12-minute walk test performance | 0 |

AHI = apnea-hypopnea index; FVC = forced vital capacity; RTI = respiratory tract infection; NYHA = New York Heart Association; MD=measure of dispersion.

Table 2: Systematic review of IV laronidase for MPS I: characteristics of included studies (n=9).

| Author | N | Design | Laronidase IV | Premedication | Study duration (weeks) | Age at baseline (years; range) | Severity of phenotype (n) | Primary outcomes |
|-----------------------------|-----|---|---|---------------------------|------------------------|--------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Kakkis et al. [22] | 10 | Quasi-experiment | 0.58 mg/kg weekly | Diphenhydramine as needed | 52 | 12.4 (mean; 5-22) | H=1; HS=8; S=1 | Organomegaly and GAGs |
| Wraith et al. [10] | 22 | DB, multicenter RCT | 0.58 mg/kg weekly vs. placebo | As needed [#] | 26 | 15.5 (mean; 6-43) | H=1; HS=37; S=7 | FVC and 6MWT |
| Wraith et al. [14] | 16 | OL multicenter controlled trial | 0.58 mg/kg weekly vs. 1.16 mg/kg weekly | As needed [#] | 52 | 2.9 (mean; 0.5-5.1) | H=16; HS=4 | Safety |
| Sifuentes et al. [21]* | 5 | Extension of Kakkis et al. [22] | 0.58 mg/kg weekly | Not described | 288 | 12 (mean; 9-17) | HS=4; S=1 | Organomegaly and GAGs |
| Clarke et al. [11]* | 45 | Multicenter, uncontrolled extension trial | 0.58 mg/kg weekly | As needed [#] | 182 or 208 | 15.7 (mean; 6.3-43.3) | HS=38; S=7 | FVC and 6MWT |
| Giugliani et al. [23] | 8 | OL multicenter RCT | 0.58 mg/kg weekly vs. | As needed [#] | 26 or 27 | 8.9 (mean; 1.4-20.7) | H=10; HS=16; S=7 | GAGs |
| | 8 | | 1.2 mg/kg every 2 weeks vs. | | | | | |
| | 8 | | 1.2 mg/kg weekly vs. | | | | | |
| | 9 | | 1.8 mg/kg every 2 weeks | | | | | |
| Tylki-Szymanska et al. [25] | 17 | Quasi-experiment | 0.58 mg/kg weekly | Not described | 208 | 8.1 (mean; 1-39) | H=10; HS=2; S=5 | ROM and functional status |
| Brands et al. [26] | 8 | Quasi-experiment | 0.58 mg/kg weekly | Not described | 193.6 | 5 (mean; 1.3-9.3) | H=5; S=3 | Cardiovascular abnormalities |
| Dualibi et al. [24] | 9 | Quasi-experiment | 0.54 mg/kg weekly | Not described | 88 | 8 (median; 3-20) | HS=8; S=1 | Sleep and hearing disorders |
| Total* | 142 | - | - | - | Range: 26-208 | Range: 0.5-43.3 | H=43; HS=75; S=24 | |

*Sifuentes et al. [21] is a follow up study of Kakkis et al. [22]. Clarke et al. [11] is a follow up study of Wraith et al. [10]. Data from same study not included in total. [#]Antihistamines or antipyretics were prescribed as needed. IV = intravenous; OL = open-label; RCT = randomized clinical trial; DB = double-blind; GAGs = urinary glycosaminoglycans; FVC = forced vital capacity; 6MWT = 6-minute walk test; ROM = range of motion.

Table 3. Laronidase for MPS I: laboratory markers of safety (latest follow-up vs baseline).

| Outcome | Number of studies* | N | Summary results | | P-value for Cochran's Q test | I ² | References |
|------------------------------|--------------------|----|-----------------|------------------|------------------------------|----------------|--------------|
| | | | Fixed Effect | Random Effect | | | |
| Seroconversion to laronidase | 6 | 98 | 91% (85–96%) | 88% (67–100%) | 0.0006 | 82.6% | [11, 14, 23] |
| Platelet count decreased | 6 | 63 | 4% (0–12%) | 5% (0–18%) | 0.081 | 49% | [14, 22, 23] |
| Platelet count increased | 6 | 63 | 1% (0–7%) | 1% (0–7%) | 0.553 | 0% | [14, 22, 23] |
| White blood cell disorder | 6 | 63 | 1% (0–7%) | 1% (0–7%) | 0.553 | 0% | [14, 22, 23] |

*In the Giugliani et al. study, each group was considered an independent stratum.

Table 4. Treatment-emergent adverse events during laronidase therapy for MPS I.

| Adverse event | Number of studies* | N | Summary results | | P-value for Cochran's Q test | I ² | References |
|------------------|--------------------|-----|-----------------|-----------------|------------------------------|----------------|------------------|
| | | | Fixed Effect | Random Effect | | | |
| Urticaria | 5 | 43 | 18% (7–32%) | 17% (3–37%) | 0.110 | 47% | [22, 23] |
| Rash | 5 | 78 | 17% (8–27%) | 16% (6–28%) | 0.297 | 18.3% | [11, 23] |
| Fever | 7 | 108 | 16% (9–25%) | 17% (8–27%) | 0.275 | 20.2% | [11, 14, 22, 23] |
| Drug-related AEs | 5 | 78 | 65% (53–76%) | 65% (53–76%) | 0.625 | 0% | [11, 23] |
| Any IRR | 6 | 98 | 45% (34–55%) | 44% (34–55%) | 0.399 | 2.7% | [11, 14, 23] |
| Death | 6 | 98 | 2% (0–7%) | 2% (0–7%) | 0.660 | 0% | [11, 14, 23] |

*In the Giugliani et al. study, each group was considered an independent stratum. AE = adverse event; IRR = infusion-related reaction.

Table 5. Risk of bias judgments for the included randomized trials.

| Study | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective outcome reporting (reporting bias) | Other bias |
|-----------------------|---|---|---|---|--|--|------------|
| Giugliani et al. [23] | ? | ? | - | + | + | + | - |
| Wraith et al. [10] | ? | ? | ? | + | + | + | - |

+ = low risk of bias; - = high risk of bias; ? = unclear risk of bias.

Table 6. Laronidase for MPS I: relevant outcomes not included in meta-analysis.

| | Joint mobility (active ROM) | Height and growth velocity | Quality of life | Valvulopathy |
|-----------------------------|---|----------------------------|-----------------|-----------------|
| Kakkis et al. [22] | RSF ↑ 28° (p<0.001) RSF ↑ 26° (p<0.002) REE ↑ 7° (p=0.03) REE ↑ 7° (p=0.007) | Growth rate ↑ 85% (p=0.01) | NE | NA |
| Wraith et al. [10] | NA | NE | NA | NE |
| Wraith et al. [14] | NE | NA | NE | NE |
| Sifuentes et al. [21] | NA | NA | NA | NA |
| Clarke et al. [11] | SF ↑ 17.4° (p<0.001) | NA | NA | NA |
| Tylki-Szymanska et al. [25] | SF ↑ 33.5° (p=0.046) EE ↑ 4.3° (p=0.225) | NE | HAQ ↑ (p<0.05) | NE |
| Brands et al. [26] | NE | NE | NE | NA |
| Dualibi et al. [24] | NE | NE | NE | NE |
| GRADE | MODERATE | LOW | LOW | VERY LOW |

Data are presented for outcomes mentioned in four or more studies and from studies that included statistical analysis of change from baseline. Data on adverse events are presented separately. NA = p-value not available; NE = not evaluated; ROM = range of motion; RSF and LSF = right and left shoulder flexion (SF) respectively; REE and LEE = right and left elbow extension (EE) respectively; HAQ = Health Assessment Questionnaire.

LIST OF ABBREVIATIONS

MPS I: Mucopolysaccharidosis type I

LSD: Lysosomal storage disease

IDUA: alpha-L-iduronidase

GAGs: glycosaminoglycans

ERT: enzyme replacement therapy

IV: intravenous

RCT: randomized clinical Trial

RE: random-effects

CI: confidence intervals

SD: standard deviations

AHI: apnea-hypopnea index

ROM: Range of motion

HAQ: Health Assessment Questionnaire

CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire

DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate

Ethics approval was obtained by the Ethical Committee on Research of Hospital de Clínicas de Porto Alegre under the committee's reference number 06-547. Informed consent is not applicable.

Consent for publication

Not applicable

Availability of data and material

The datasets analyzed during the current study is available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This study was supported by MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT grant 033/2007, by the Pro-BIC HCPA/CNPq Undergraduate Research Program, by the FAPERGS/HCPA Undergraduate Research Program, and by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research and Event Incentive Fund (FIPE/HCPA). The funding body had no role in the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data and in writing the manuscript.

Authors' contributions

ADD and DLVA selected included articles. OA and AAS extracted data independently. IVDS solved divergences of selected and included articles. ADD and TA assessed risk of bias and quality of outcome included. TVP conducted meta-analysis. IVDS and FPV reviewed the manuscript and were major contributors in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

Authors acknowledge Dr. Andry Fiterman Costa, Dauana Eizerick, Tatiele Nalin and Barbara C. Krug for your contribution to this study.

REFERENCES

1. Neufeld EF, Muenzer J: **The Mucopolysaccharidoses**. . In: *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Edited by Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson K, Mitchell G. New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
2. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF: **Prevalence of lysosomal storage disorders**. *JAMA* 1999, **281**(3):249-254.
3. 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.
4. Elliott S, Buroker N, Cournoyer JJ, Potier AM, Trometer JD, Elbin C, Schermer MJ, Kantola J, Boyce A, Turecek F *et al*: **Pilot study of newborn screening for six lysosomal storage diseases using Tandem Mass Spectrometry**. *Mol Genet Metab* 2016, **118**(4):304-309.
5. 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):172-177.
6. **Genzyme Therapeutics. Aldurazyme® (Laronidase)**. [<http://www.aldurazyme.com>]
7. Noh H, Lee JI: **Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses**. *J Clin Pharm Ther* 2014, **39**(3):215-224.
8. El Dib RP, Pastores GM: **Laronidase for treating mucopolysaccharidosis type I**. *Genet Mol Res* 2007, **6**(3):667-674.
9. Jameson E, Jones S, Remington T: **Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I**. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, **4**:CD009354.
10. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Rapoport DM, Berger KI, Swiedler SJ, Kakkis ED *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):581-588.
11. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Rapoport DM, Berger KI, Sidman M, Kakkis ED *et al*: **Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I.** *Pediatrics* 2009, **123**(1):229-240.
 12. 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 Inherit Metab Dis* 2006, **29**(6):762.
 13. Jurecka A, Marucha J, Jurkiewicz E, Rozdzyńska-Swiatkowska A, Tylki-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):461-465.
 14. Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, Kakkis ED, Guffon N: **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.
 15. Higgins JPT, Green S (eds.): **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011].** ; 2011.
 16. Higgins JP, Thompson SG, Spiegelhalter DJ: **A re-evaluation of random-effects meta-analysis.** *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2009, **172**(1):137-159.
 17. Pereira TV, Patsopoulos NA, Salanti G, Ioannidis JPA: **Critical interpretation of Cochran's Q test depends on power and prior assumptions about heterogeneity.** *Res Synth Method* 2010, **1**(2):149-161.
 18. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S *et al*: **GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence.** *J Clin Epidemiol* 2011, **64**(4):401-406.
 19. 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):380-382.
 20. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Group GW: **GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations.** *BMJ* 2008, **336**(7650):924-926.
 21. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diamant M, Okazaki S, Huff K, Cox GF, Swiedler SJ *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):171-180.
 22. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, Izykowski B, Phillips J, Doroshov R, Walot I *et al*: **Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I.** *N Engl J Med* 2001, **344**(3):182-188.
 23. Giugliani R, Rojas VM, Martins AM, Valadares ER, Clarke JT, Goes JE, Kakkis ED, Worden MA, Sidman M, Cox GF: **A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme) in patients with mucopolysaccharidosis I.** *Mol Genet Metab* 2009, **96**(1):13-19.
 24. 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):522-528.
 25. Tylki-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 Inherit Metab Dis* 2010, **33**(2):151-157.
 26. Brands MM, Frohn-Mulder IM, Hagemans ML, Hop WC, Oussoren E, Helbing WA, van der Ploeg AT: **Mucopolysaccharidosis: cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI.** *J Inherit Metab Dis* 2013, **36**(2):227-234.

27. Dornelles AD, de Camargo Pinto LL, de Paula AC, Steiner CE, Lourenço CM, Kim CA, Horovitz DD, Ribeiro EM, Valadares ER, Goulart I *et al*: **Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis Type I among patients followed within the MPS Brazil Network.** *Genet Mol Biol* 2014, **37**(1):23-29.
28. Horovitz DD, Acosta AX, Giugliani R, Hlavata A, Hlavata K, Tchan MC, Lopes Barth A, Cardoso L, Jr., Embirucu de Araujo Leao EK, Esposito AC *et al*: **Alternative laronidase dose regimen for patients with mucopolysaccharidosis I: a multinational, retrospective, chart review case series.** *Orphanet J Rare Dis* 2016, **11**(1):51.
29. Brands MMMG, Hagemans MLC, Hop WC, Helbing WA: **Cardiac evaluation in mucopolysaccharidosis patients undergoing enzyme replacement therapy.** *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2010, **33**:S157.
30. Polgreen L, Petit M, Miller BS, Stevenson D, Viskochil D, Petryk A, Whitley CB: **Update on the longitudinal study of bone and endocrine disease in children with MPS I, II, and VI.** *Molecular Genetics and Metabolism* 2011, **102**(2):S36.
31. Furlan F, Rigoldi M, Santus F, Tedesco L, Parini R: **Effects of enzyme replacement therapy (ERT) on joint mobility in 27 patients(PTS) with mucopolysaccharidosis (MPS) I, II and VI.** *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2011, **34**:S207.
32. Bitencourt FHd, Vieira TA, Steiner CE, Neto JC, Boy R, Schwartz IVD: **Medical Costs Related to Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis Types I, II, and VI in Brazil: A Multicenter Study.** *Value in Health Regional Issues* 2015, **8**:99-106.
33. Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, Klinger L, Hughes D, Waldek S, Lachmann R *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.
34. de Bitencourt FH, Avila MYBd, Souza MVd, Vieira TA, Schwartz IVD: **A terapia de reposição enzimática pode mudar a frequência de intervenções médicas na mucopolissacaridose tipo I? Um estudo retrospectivo e exploratório [Can enzyme replacement therapy change the frequency of medical interventions in mucopolysacchari...].** *2014* 2014, **34**(1).

7 DISCUSSÃO

Esta é uma revisão sistemática e meta-análise sobre a eficácia e segurança da laronidase, tratamento com aprovação na ANVISA desde 2005, porém ainda sem incorporação à lista de medicamentos especiais no Brasil. Apesar de diversos desfechos discutidos a priori não terem sido encontrados na literatura e outros não terem dados disponíveis que permitissem a realização de meta-análise, conseguimos apresentar dados novos e relevantes sobre o assunto.

Dados sobre mortalidade, descritos na meta-análise, estão de acordo com a literatura: pacientes que morrem em tratamento com TRE geralmente tem fenótipo grave e o óbito decorre de complicações associadas à doença de base. Óbito que ocorre em idade precoce geralmente está associado com ausência de tratamento, ressaltando a necessidade de início de terapia específica o mais precocemente possível. (Dornelles *et al.*, 2014)

Apesar de poucos estudos entre os incluídos na meta-análise descreverem a presença de co-intervenções, estudo prévio do nosso grupo demonstra que pacientes em TRE também tem maior apoio multidisciplinar, contribuindo para o efeito benéfico da intervenção (Dornelles *et al.*, 2014). Como exemplo, intervenções cirúrgicas como adenoidectomia podem ter contribuído para a redução da AHI, ainda que com baixo nível de evidência, já que a meta-análise não mostrou benefício para AHI.

O efeito da TRE nos parâmetros antropométricos não pode ser avaliado nesta revisão sistemática por não apresentação dos dados, apesar de os estudos incluídos relatarem efeitos positivos (Kakkis *et al.*, 2001; Sifuentes *et al.*, 2007; Wraith *et al.*, 2007; Clarke *et al.*, 2009). No trabalho de Kakkis *et al.*, 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 pacientes continuarem abaixo do percentil ≤ 5 ao final do estudo. (Kakkis *et al.*, 2001) No trabalho de Sifuentes *et al.*, o ganho estatural foi maior no grupo que iniciou a TRE na fase pré-puberal, sendo a média do ganho 33cm após 6 anos, ou seja, 27% com relação ao basal desses pacientes (Sifuentes *et al.*, 2007). Em Wraith *et al.*, três pacientes com síndrome de Hurler mostraram melhora no escore z de peso após 52 semanas de estudo. (Wraith *et al.*, 2007)

Nossos dados sugerem que o efeito da TRE na qualidade de vida dos pacientes ainda precisa ser melhor avaliado através de estudos controlados. Os estudos incluídos na revisão sistemática que avaliaram este desfecho não apresentaram os dados claramente, impedindo a realização de meta-análise. Além disso, qualidade de vida não era desfecho primário de nenhum desses estudos.

Clarke *et al.* (Clarke *et al.*, 2009) mostraram estabilização ou melhora neste desfecho para 77% (27/35) dos pacientes avaliados e Tyłki-Szymanska *et al.* demonstraram melhora em 5/8 parâmetros avaliados pelo questionário utilizado (Tyłki-Szymanska *et al.*, 2010). Apesar de ter sido excluído da revisão sistemática por incluir dados retrospectivos e de pacientes que realizaram TCTH além de TRE isoladamente, o trabalho de Wyatt *et al.* também mostrou melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida dos pacientes pediátricos incluídos no estudo (Wyatt *et al.*, 2012). A utilização de instrumentos específicos para MPS I, incluindo validação na população pediátrica, podem melhorar a avaliação deste desfecho, a fim de avaliar o real benefício da TRE.

Apesar de quatro estudos incluídos na revisão sistemática descreverem realização de ecocardiograma com avaliação de valvulopatia, nenhum estudo apresentou os dados de antes e depois da TRE, sem resultado claro sobre benefício ou não da laronidase: os estudos mostram que alguns pacientes melhoram e outros pioram. No estudo de Kakkis *et al.*, regurgitação tricúspide ou pulmonar diminuíram em 4 pacientes, porém regurgitação mitral piorou em 2 pacientes (Kakkis *et al.*, 2001). No trabalho de Sifuentes *et al.*, apenas três pacientes apresentaram melhora da insuficiência aórtica após seguimento e em outros dois pacientes, permaneceu inalterada, assim como estabilização de regurgitação valvar mitral em quatro pacientes (Sifuentes *et al.*, 2007). Clarke *et al.* descreveram a incidência de estenose aórtica como inalterada no seguimento, enquanto que a incidência de estenose mitral diminuiu (Clarke *et al.*, 2009). No estudo de Brands *et al.*, o fato de valvulopatia estar presente desde muito jovens, 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 (Brands *et al.*, 2013).

Queixas oftalmológicas são extremamente comuns em pacientes com MPS I e opacidade de córnea afeta virtualmente todos os pacientes com esta condição (Caruso *et al.*, 1986; Ashworth *et al.*, 2006a; b; Pitz *et al.*, 2007; Fahnehjelm *et al.*, 2012; Neufeld e Muenzer, 2014). Este desfecho não pode ser avaliado pela meta-análise, não havendo consenso na literatura sobre o benefício da TRE (Kakkis *et al.*, 2001; Pitz *et al.*, 2007; Sifuentes *et al.*, 2007; Clarke *et al.*, 2009; Dornelles *et al.*, 2014). Kakkis *et al.* descreveram alguma melhora na acuidade visual em três pacientes, sem melhora na opacificação de córnea (Kakkis *et al.*, 2001), contrariamente aos resultados de Sifuentes *et al.* (Sifuentes *et al.*, 2007). Por fim, Clarke *et al.* mostraram que 24% dos pacientes

(9/37) melhoraram acuidade visual, também sem benefício na opacificação de córnea (Clarke *et al.*, 2009).

Capacidade funcional foi avaliada através do escore da NYHA e através da medida de CVF por espirometria nos estudos incluídos na revisão sistemática, não sendo possível realização de meta-análise por sobreposição dos estudos incluídos. No estudo de Kakkis *et al.*, a melhora nos escores da NYHA pré e pós-tratamento foi estatisticamente significativa ($p=0,002$) (Kakkis *et al.*, 2001). No trabalho de Sifuentes *et al.*, quatro pacientes melhoraram para classe I (funcionalidade normal) após tratamento ($p=0,125$) (Sifuentes *et al.*, 2007). Com relação à avaliação por espirometria, Wraith *et al.* mostraram que após o tratamento, pacientes que receberam laronidase tinham melhora no percentual previsto para CVF em comparação ao grupo placebo (mediana, 3,0; $P=0,009$) (Wraith *et al.*, 2004). No estudo de seguimento (Clarke *et al.*, 2009), houve diminuição do percentual esperado para CVF com o aumento da idade nos pacientes com menos de 25 anos (maioria dos pacientes Hurler-Scheie; $r=-0,41$, $p=0,008$), correspondendo a progressão da doença. Em 73% dos pacientes, CVF melhorou ou permaneceu estável. Segundo Wraith *et al.*, a melhora na CVF é semelhante a encontrada em pacientes com asma após tratamento específico (Wraith *et al.*, 2004).

Outro parâmetro de avaliação de depósito de GAGs é a presença de esplenomegalia, porém apenas um estudo entre os incluídos na revisão sistemática e seu seguimento avaliaram este desfecho, impedindo a realização de meta-análise. Em Kakkis *et al.*, em 8/10 pacientes o tamanho do baço diminuiu em média 20% ($p<0,001$) (Kakkis *et al.*, 2001). Sifuentes *et al.* mostraram manutenção desta redução ($p<0,0052$), com quase normalização em 3 pacientes (Sifuentes *et al.*, 2007).

Apesar de a laronidase não ultrapassar a barreira hemato-encefálica nas doses usualmente utilizadas, alguns estudos avaliaram alguns desfechos neurológicos. Nenhum estudo demonstrou, contudo, dados separadamente para as três formas da doença, impossibilitando a avaliação desse desfecho de acordo com a gravidade dos sintomas. Nos dois estudos incluídos na revisão sistemática que abordaram alterações neurológicas, as manifestações clínicas em SNC foram analisadas através de avaliação do desenvolvimento, exame neurológico ou RNM de encéfalo e medula. O trabalho de Sifuentes *et al.* incluiu a avaliação de exame neurológico e RNM e quatro pacientes apresentavam sintomas neurológicos, sendo cefaleia a queixa mais comum, com melhora após tratamento. A RNM mostrou imagens císticas, aumento de sinal em T2 na substância branca e sela túrcica em J (Sifuentes *et al.*, 2007). Wraith *et al.* avaliaram a função cognitiva através da Escala “Griffiths Mental Development Scales” e os 4 pacientes com Hurler Scheie apresentaram a curva mais íngreme, semelhante à esperada para a idade. Pacientes com síndrome de Hurler e cujos marcos do desenvolvimento atingiram um platô, continuaram a apresentar trajetória plana. (Wraith *et al.*, 2007)

Infelizmente não pudemos avaliar número de admissões hospitalares e infecções do trato respiratório, que é a principal causa de hospitalização nesses pacientes após procedimentos cirúrgicos (Vijay e Wraith, 2005). Estudo retrospectivo prévio do nosso grupo demonstrou que ambos os parâmetros podem ser influenciados pela TRE (Dornelles *et al.*, 2014).

Por fim, faz-se necessário a disseminação de informações e guias sobre MPS I, além de incentivos para o diagnóstico precoce dos pacientes com esta condição. A TRE ainda é uma tecnologia de alto custo e muitos pacientes conseguem assegurar sua obtenção para uso através de ações judiciais. Além disso, deve ser combinada com outras intervenções terapêuticas para o melhor manejo da MPS I. Sugerimos que novos

estudos devam avaliar o efeito da TRE na morbidade respiratória e na mortalidade global desses pacientes, além de avaliar o efeito de terapias adjuvantes no tratamento. A partir dos resultados obtidos na meta-análise, com medidas de efeito claras para diversos desfechos, esperamos que estudos de custo-efetividade para laronidase possam ser desenvolvidos com vistas a definir sua implementação no SUS.

8 CONCLUSÕES

Objetivo Específico 1: Identificar os desfechos de eficácia que são influenciados pelo uso de laronidase na MPS I.

Os desfechos de eficácia que puderam ser avaliados são índice de apneia e hipopneia, GAGs urinários, volume hepático, massa ventricular esquerda, distância percorrida pelo teste de caminhada de 6 minutos, amplitude de movimento, qualidade de vida, valvulopatia e crescimento. Desses desfechos, GAGs urinários, volume hepático e amplitude de movimento foram influenciadas positivamente pela laronidase e índice de apneia e hipopneia, massa ventricular esquerda e distância percorrida pelo teste de caminhada de 6 minutos não foram influenciados pela laronidase. Para os desfechos qualidade de vida, crescimento e valvulopatia ainda faltam dados na literatura para determinar se são ou não influenciados pela TRE.

Objetivo Específico 2: Identificar os desfechos de segurança associados ao uso de laronidase para MPS I.

A laronidase parece ser segura nas populações estudadas. Apesar de a ocorrência de eventos adversos relacionados ao tratamento ou a 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.

Objetivo Específico 3: Identificar desfechos clínicos que devem ser melhor avaliados, a fim de estabelecer os reais benefícios da TRE para MPS I.

Faz-se necessária a avaliação da eficácia da TRE nos seguintes desfechos: qualidade de vida, crescimento, valvulopatia, acuidade visual e opacificação de córnea, ganho ponderal e status nutricional, capacidade funcional, esplenomegalia, número de infecções respiratórias e de hospitalizações, sobrevida, custo-efetividade, alterações neurológicas como deficiência intelectual e alterações do comportamento, além de mielopatia e hidrocefalia.

Objetivo Específico 4: Identificar o subgrupo de pacientes com MPS I que é mais beneficiado pelo uso de laronidase.

Nosso trabalho incluiu estudos com pacientes com os três fenótipos clínicos, sendo os resultados de eficácia e segurança generalizáveis para todos os pacientes com MPS I. Contudo, os estudos incluídos não discriminaram o efeito da intervenção em cada subgrupo, podendo haver diferença na resposta ao tratamento, de acordo com as diferenças clínicas entre os grupos, que merece ser melhor avaliada.

Objetivo Específico 5: Identificar a faixa etária mínima na qual está indicado o uso de laronidase.

Nosso trabalho incluiu estudos com pacientes desde a infância, a partir de 6 meses de idade até 43 anos, sendo a laronidase segura para todas as idades dos pacientes com MPS I. Contudo, exceto o estudo de Wraith *et al.* (Wraith *et al.*, 2007), específico para a população pediátrica, os demais estudos incluídos não discriminaram o efeito da intervenção separadamente na população pediátrica incluída, podendo haver diferença na eficácia do nos diferentes desfechos em diferentes faixas etárias que merece ser melhor avaliada.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

O grupo de pesquisa no qual estou inserida já desenvolveu outros trabalhos de ATS, um dos quais fiz parte. Essa dissertação surgiu a partir da elaboração de outra meta-análise com delineamento semelhante sobre MPS II, com boa repercussão na literatura internacional (Alegra *et al.*, 2013).

Acreditamos serem necessários estudos controlados, com delineamento adequado, prospectivos, que avaliem os desfechos ainda sem evidência de benefício com o tratamento com a laronidase. Complementarmente, por haver evidências recentes sobre história natural da MPS I e efetividade da intervenção, estudos de custo-efetividade são necessários para auxiliar na incorporação da laronidase entre os medicamentos oferecidos pelo MS no SUS.

Outras meta-análises já estão em fase adiantada de elaboração e analisarão o efeito da betaína no tratamento de homocistinúria clássica e a eficácia e segurança do TCTH para o tratamento de MPS I. Dessa forma, espera-se contribuir para o desenvolvimento de outras revisões sistemáticas com vistas a melhor avaliar as tecnologias disponíveis para tratamento de doenças raras, com objetivo maior de contribuir para a sua incorporação às políticas nacionais de medicamentos excepcionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO CORPO DA DISSERTAÇÃO

ALEGRA, T. et al. [Efficacy and safety of idursulfase therapy in patients with mucopolysaccharidosis type II with and without comparison to placebo: systematic review and meta-analysis]. **Cad Saude Publica**, v. 29 Suppl 1, p. S45-58, Nov 2013. ISSN 1678-4464. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25402250> >.

ASHWORTH, J. L. et al. Mucopolysaccharidoses and the eye. **Surv Ophthalmol**, v. 51, n. 1, p. 1-17, 2006 Jan-Feb 2006a. ISSN 0039-6257. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16414358> >.

ASHWORTH, J. L. et al. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. **Eye (Lond)**, v. 20, n. 5, p. 553-63, May 2006b. ISSN 0950-222X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15905869> >.

BAEHNER, F. et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. **J Inherit Metab Dis**, v. 28, n. 6, p. 1011-7, 2005. ISSN 0141-8955. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16435194> >.

BALSHEM, H. et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. **J Clin Epidemiol**, v. 64, n. 4, p. 401-6, Apr 2011. ISSN 1878-5921. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208779> >.

BECK, M. et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. **Genet Med**, v. 16, n. 10, p. 759-65, Oct 2014. ISSN 1530-0366. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24675674> >.

BITENCOURT, F. H. D. et al. Medical Costs Related to Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis Types I, II, and VI in Brazil: A Multicenter Study. **Value in Health Regional Issues**, v. 8, p. 99-106, 12// 2015. ISSN 2212-1099. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212109915000552> >.

BLAU, N. et al. **Physicians Guide to the Treatment**. Germany: Springer, 2005.

BOELEN, J. J. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. **J Inherit Metab Dis**, v. 29, n. 2-3, p. 413-20, 2006 Apr-Jun 2006. ISSN 1573-2665. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16763911> >.

BOY, R. et al. Ethical issues related to the access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type I. **J Med Ethics**, v. 37, n. 4, p. 233-9, Apr 2011. ISSN 1473-4257. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266385> >.

BRANDS, M. M. et al. Mucopolysaccharidosis: cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI. **J Inherit Metab Dis**, v. 36, n. 2, p. 227-34, Mar 2013. ISSN 1573-2665. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278137> >.

CADTH. 2005. Disponível em: < <https://www.cadth.ca/> >. Acesso em: 05 December.

CARUSO, R. C. et al. Electroretinographic findings in the mucopolysaccharidoses. **Ophthalmology**, v. 93, n. 12, p. 1612-6, Dec 1986. ISSN 0161-6420. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3101020> >.

CLARKE, L. A. The mucopolysaccharidoses: a success of molecular medicine. **Expert Rev Mol Med**, v. 10, p. e1, Jan 2008. ISSN 1462-3994. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18201392> >.

CLARKE, L. A. et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. **Pediatrics**, v. 123, n. 1, p. 229-40, Jan 2009. ISSN 1098-4275. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117887> >.

COELHO, J. C. et al. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. **Eur J Pediatr**, v. 156, n. 8, p. 650-4, Aug 1997. ISSN 0340-6199. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266201> >.

CONNOCK, M. et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. **Health Technol Assess**, v. 10, n. 20, p. iii-iv, ix-113, Jun 2006. ISSN 1366-5278. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16729919> >.

D'ACO, K. et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. **Eur J Pediatr**, v. 171, n. 6, p. 911-9, Jun 2012. ISSN 1432-1076. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234477> >.

DE RU, M. H. et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. **Orphanet J Rare Dis**, v. 6, p. 55, Aug 2011. ISSN 1750-1172. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21831279> >.

DE SOUZA, M. V. et al. [High cost drugs for rare diseases in Brazil: the case of lysosomal storage disorders]. **Cien Saude Colet**, v. 15 Suppl 3, p. 3443-54, Nov 2010. ISSN 1678-4561 (Electronic) 1413-8123 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21120332> >.

DINIZ, D.; MEDEIROS, M.; SCHWARTZ, I. V. [Consequences of the judicialization of health policies: the cost of medicines for mucopolysaccharidosis]. **Cad Saude Publica**, v. 28, n. 3, p. 479-89, Mar 2012. ISSN 1678-4464 (Electronic) 0102-311X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22415180> >.

DORNELLES, A. D. et al. Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis Type I among patients followed within the MPS Brazil Network. **Genet Mol Biol**, v. 37, n. 1, p. 23-9, Mar 2014. ISSN 1415-4757. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24688287> >.

DRUMMOND, M. F. et al. **Methods for the economic evaluation of health care programmes**. Oxford University Press, 1997.

EL DIB, R. P.; PASTORES, G. M. Laronidase for treating mucopolysaccharidosis type I. **Genet Mol Res**, v. 6, n. 3, p. 667-74, Sep 2007. ISSN 1676-5680. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18050087> >.

ELLIOTT, S. et al. Pilot study of newborn screening for six lysosomal storage diseases using Tandem Mass Spectrometry. **Mol Genet Metab**, v. 118, n. 4, p. 304-9, Aug 2016. ISSN 1096-7206. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27238910> >.

EMA. 2003. Disponível em: < <http://www.ema.europa.eu> >. Acesso em: 05 December.

FAHNEHJELM, K. T. et al. Ocular findings in four children with mucopolysaccharidosis I-Hurler (MPS I-H) treated early with haematopoietic stem cell transplantation. **Acta Ophthalmol Scand**, v. 84, n. 6, p. 781-5, Dec 2006. ISSN 1395-3907. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17083538> >.

FAHNEHJELM, K. T.; TÖRNQUIST, A. L.; WINIARSKI, J. Ocular axial length and corneal refraction in children with mucopolysaccharidosis (MPS I-Hurler). **Acta Ophthalmol**, v. 90, n. 3, p. 287-90, May 2012. ISSN 1755-3768. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553232> >.

FARMER, A. P. et al. Printed educational materials: effects on professional practice and health care outcomes. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 3, p. CD004398, Jul 2008. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18646106> >.

FDA. 2003. Disponível em: < <http://www.fda.gov> >. Acesso em: 05 December.

FEDERHEN, A. et al. **Minimal Estimated Incidence of MPS I, II, IV-A and VI in Brazil and Comparison to the Rest of the World**. 14th International Symposium of Mucopolysaccharidoses and Related Diseases. GIUGLIANI, R. Bonn, Germany: Sage. 4: 9-10 p. 2016.

GENZYME. 2016. Disponível em: < <https://www.aldurazyme.com/> >. Acesso em: 05 December.

GIESELMANN, V. Lysosomal storage diseases. **Biochim Biophys Acta**, v. 1270, n. 2-3, p. 103-36, Apr 1995. ISSN 0006-3002. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7727535> >.

GIUGLIANI, R. et al. [Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses I, II and VI: recommendations from a group of Brazilian F experts]. **Rev Assoc Med Bras (1992)**, v. 56, n. 3, p. 271-7, 2010 May-Jun 2010. ISSN 1806-9282. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20676532> >.

GIUGLIANI, R. et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. **Genet Mol Biol**, v. 33, n. 4, p. 589-604, Oct 2010. ISSN 1678-4685. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21637564> >.

GIUGLIANI, R. et al. Emerging drugs for the treatment of mucopolysaccharidoses. **Expert Opin Emerg Drugs**, v. 21, n. 1, p. 9-26, 2016. ISSN 1744-7623 (Electronic) 1472-8214 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26751109> >.

GIUGLIANI, R. et al. A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme) in patients with mucopolysaccharidosis I. **Mol Genet Metab**, v. 96, n. 1, p. 13-9, Jan 2009. ISSN 1096-7206. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038563> >.

GOLD, M. Panel on cost-effectiveness in health and medicine. **Med Care**, v. 34, n. 12 Suppl, p. DS197-9, Dec 1996. ISSN 0025-7079. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8969326> >.

GRIMSHAW, J. M. et al. Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. **Med Care**, v. 39, n. 8 Suppl 2, p. I12-45, Aug 2001. ISSN 0025-7079. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11583120> >.

GUYATT, G. H. et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. **J Clin Epidemiol**, v. 64, n. 4, p. 380-2, Apr 2011. ISSN 1878-5921. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21185693> >.

GUYATT, G. H. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, v. 336, n. 7650, p. 924-6, Apr 2008. ISSN 1756-1833. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948> >.

HERS, H. G. [Congenital Lysosomal Diseases]. **Rev Int Hepatol**, v. 15, p. 475-80, 1965. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14327905> >.

HIGGINS, J. P.; THOMPSON, S. G.; SPIEGELHALTER, D. J. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. **J R Stat Soc Ser A Stat Soc**, v. 172, n. 1, p. 137-159, Jan 2009. ISSN 0964-1998. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19381330> >.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S., Eds. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]**. . The Cochrane Collaboration, The Cochrane Collaborated. 2011.

HOPKINS, P. V. et al. Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri. **J Pediatr**, v. 166, n. 1, p. 172-7, Jan 2015. ISSN 1097-6833. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444528> >.

JAMESON, E.; JONES, S.; REMMINGTON, T. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 4, p. CD009354, Apr 2016. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27033167> >.

KAKKIS, E. D. et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. **N Engl J Med**, v. 344, n. 3, p. 182-8, Jan 2001. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172140> >.

LOWRY, R. B. et al. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. **Hum Genet**, v. 85, n. 3, p. 389-90, Aug 1990. ISSN 0340-6717. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2118475> >.

MATTE, U. et al. Identification and characterization of 13 new mutations in mucopolysaccharidosis type I patients. **Mol Genet Metab**, v. 78, n. 1, p. 37-43, Jan 2003. ISSN 1096-7192 (Print) 1096-7192 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559846> >.

MEDEIROS, M.; DINIZ, D.; SCHWARTZ, I. V. [The thesis of judicialization of health care by the elites: medication for mucopolysaccharidosis]. **Cien Saude Colet**, v. 18, n. 4, p. 1079-88, Apr 2013. ISSN 1678-4561 (Electronic) 1413-8123 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23670386> >.

MEIKLE, P. J. et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. **JAMA**, v. 281, n. 3, p. 249-54, Jan 1999. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9918480> >.

MOORE, D. et al. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. **Orphanet J Rare Dis**, v. 3, p. 24, Sep 2008. ISSN 1750-1172. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18796143> >.

MUENZER, J. et al. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. **Pediatrics**, v. 123, n. 1, p. 19-29, Jan 2009. ISSN 1098-4275. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117856> >.

MUÑOZ-ROJAS, M. V. 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**, v. 34, n. 5, p. 1029-37, Oct 2011. ISSN 1573-2665. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21541721> >.

NELSON, J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. **Hum Genet**, v. 101, n. 3, p. 355-8, Dec 1997. ISSN 0340-6717. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9439667> >.

NEUFELD, E. F.; MUENZER, J. The Mucopolysaccharidoses. . In: VALLE, D.;BEAUDET, A. L., *et al* (Ed.). **The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. New York, NY: McGraw-Hill, 2014.

NOH, H.; LEE, J. I. Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. **J Clin Pharm Ther**, v. 39, n. 3, p. 215-24, Jun 2014. ISSN 1365-2710. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24612142> >.

PASTORES, G. M. Musculoskeletal complications encountered in the lysosomal storage disorders. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, v. 22, n. 5, p. 937-47, Oct 2008. ISSN 1532-1770. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19028373> >.

PASTORES, G. M. 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**, v. 91, n. 1, p. 37-47, May 2007. ISSN 1096-7192. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336562> >.

PASTORES, G. M.; MEERE, P. A. Musculoskeletal complications associated with lysosomal storage disorders: Gaucher disease and Hurler-Scheie syndrome (mucopolysaccharidosis type I). **Curr Opin Rheumatol**, v. 17, n. 1, p. 70-8, Jan 2005. ISSN 1040-8711. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15604908> >.

PEDDECORD, K. M. The medical technologist and evaluation of health technologies. **Am J Med Technol**, v. 46, n. 1, p. 30-2, Jan 1980. ISSN 0002-9335. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7352464> >.

PEREIRA, T. V. et al. Critical interpretation of Cochran's Q test depends on power and prior assumptions about heterogeneity. **Res. Synth. Method**, v. 1, n. 2, p. 149-161, 2010.

PITZ, S. et al. Ocular changes in patients with mucopolysaccharidosis I receiving enzyme replacement therapy: a 4-year experience. **Arch Ophthalmol**, v. 125, n. 10, p.

1353-6, Oct 2007. ISSN 0003-9950. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17923542> >.

POORTHUIS, B. J. et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. **Hum Genet**, v. 105, n. 1-2, p. 151-6, 1999 Jul-Aug 1999. ISSN 0340-6717. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10480370> >.

SCHWARTZ, I. V.; SOUZA, C. F.; GIUGLIANI, R. Treatment of inborn errors of metabolism. **J Pediatr (Rio J)**, v. 84, n. 4 Suppl, p. S8-19, Aug 2008. ISSN 1678-4782 (Electronic) 0021-7557 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758655> >.

SIFUENTES, M. et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. **Mol Genet Metab**, v. 90, n. 2, p. 171-80, Feb 2007. ISSN 1096-7192. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17011223> >.

SILVA, L. K. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 8, p. 501-520, 2003. ISSN 1413-8123. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232003000200014&nrm=iso >.

SOLIMAN, O. I. et al. Cardiac abnormalities in adults with the attenuated form of mucopolysaccharidosis type I. **J Inherit Metab Dis**, v. 30, n. 5, p. 750-7, Oct 2007. ISSN 1573-2665. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574537> >.

TURRA, G. S.; SCHWARTZ, I. V. Evaluation of orofacial motricity in patients with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study. **J Pediatr (Rio J)**, v. 85, n. 3, p. 254-60, 2009 May-Jun 2009. ISSN 1678-4782. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19492172> >.

TYLKI-SZYMANSKA, A. et al. Efficacy of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase) on restricted range of motion of upper extremities in mucopolysaccharidosis type I patients. **J Inherit Metab Dis**, v. 33, n. 2, p. 151-7, Apr 2010. ISSN 1573-2665. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20217237> >.

VELLODI, A. et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. **Arch Dis Child**, v. 76, n. 2, p. 92-9, Feb 1997. ISSN 1468-2044. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9068295> >.

VIEIRA, T. et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? **Am J Med Genet A**, v. 146A, n. 13, p. 1741-7, Jul 2008. ISSN 1552-4833. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18546277> >.

VIJAY, S.; WRAITH, J. E. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. **Acta Paediatr**, v. 94, n. 7, p. 872-7, Jul 2005. ISSN 0803-5253. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16188808> >.

WRAITH, J. E. Lysosomal disorders. **Semin Neonatol**, v. 7, n. 1, p. 75-83, Feb 2002. ISSN 1084-2756. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12069540> >.

WRAITH, J. E. 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**, v. 120, n. 1, p. e37-46, Jul 2007. ISSN 1098-4275. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606547> >.

WRAITH, J. E. 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**, v. 144, n. 5, p. 581-8, May 2004. ISSN 0022-3476. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126990> >.

WYATT, 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**, v. 16, n. 39, p. 1-543, 2012. ISSN 2046-4924. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23089251> >.

ANEXO II – Resumo apresentado no 14th International Symposium of
Mucopolysaccharidoses and Related Diseases, em 2016

DOI: 10.1177/2326409816653634

childhood inflammatory joint disease, such as juvenile idiopathic arthritis. **Conclusion:** The prevalence of Farber disease is currently unknown, but it is likely underdiagnosed due to a lack of awareness of the disease itself and the broad spectrum of associated phenotypes. We feel there is an indication for the diligent screening of certain pediatric (and even young adult) polyarticular arthritis patients for Farber disease. The initiation of such studies is underway and a natural history study is planned. Acid ceramidase enzyme therapy is currently under development and is expected to be available for clinical trials in the near future.

Systematic Review and Metanalysis of Enzyme Replacement With Laronidase for MPS I Patients

A. Dornelles¹, O. Artigas², A. da Silva¹, D. Ardila¹, T. Pereira³, T. Alegra¹, I. Schwartz¹

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre

²Children's Hospital, Grupo Hospitalar Conceição/GHC, Porto Alegre

³Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo

Introduction: Mucopolysaccharidosis type I (Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes)—MPS I—is an autosomal recessive lysosomal storage disorder caused by deficiency of α -L-iduronidase. It has multisystemic involvement and a therapeutic option is enzyme replacement therapy (ERT) with laronidase (0.58mg/kg, IV, weekly). There are only one phase II (Kakkis et al., 2001) and one phase III clinical trials published in the literature (Wraith et al., 2004). The only meta-analysis available (Jameson E, 2013) did not take in consideration the fact that MPS I is a rare disorder, and included only the phase III trial. **Purpose:** To evaluate the efficacy and safety of ERT with Laronidase for treatment of MPS I patients. **Methodology:** A systematic literature review was conducted using MEDLINE/PubMed, EMBASE, LILACS, and the Cochrane Library. The search was limited to clinical trials published until March 31, 2015. The inclusion criteria were: randomized controlled trial (RCT), open-label trials, nonrandomized controlled trials, and prospective case series (≥ 5 patients) evaluating relevant outcomes. Relevant outcomes were previously defined by survival, quality of life, cost-effectiveness, clinical outcomes, and adverse events (AE). The systematic review was conducted according to the method proposed by the Cochrane Collaboration and will be reported in accordance with PRISMA guidelines. The systematic review has been registered at PROSPERO (CRD42015032570). **Results:** Our search identified 600 articles; 381 were excluded after reviewing the abstract. We reviewed the full-texts of 153 articles. Twenty met inclusion criteria, but only 7 were included in the quantitative synthesis. Among the 7 studies with complete data for meta-analysis, only two studies were RCTs; 2/7 evaluated the six-minute-walking test; 2/7 evaluated the liver volume; 5/7 evaluated adverse effects; 3/7

evaluated shoulder flexion; and 3/7 evaluated urinary GAGs. **Conclusions:** Our results suggest, as expected for rare disorders, that: 1) there are few studies on this issue published in the literature; 2) available studies display substantial methodological diversity, preventing most variables from being meta-analyzed. With the advancement of technology, new treatment options are emerging, including those aimed at rare diseases. We put forward the notion that, particularly for rare diseases such as MPS I, the combination of multiple sources of information (e.g. observational and randomized studies) may be crucial not only for a more robust assessment of new and existing interventions, but also to stratify those patients who are more likely to benefit from the treatment.

Management of Infusion-Related Hypersensitivity Reactions to Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis

C. Aranda¹, L. Ensina¹, C. Mendes¹, D. Solé¹, A. Martins¹

¹Universidade Federal de São Paulo

Purpose: Enzyme replacement therapy (ERT) has been used in the treatment of mucopolysaccharidosis (MPS). ERT with human recombinant enzymes has shown to delay disease progression and improve the quality of life. Infusion-related reactions (IRR) to ERT can occur and be severe, including hypersensitivity reactions (HSRs) such as anaphylaxis. We have used a standardized rapid desensitization protocol for achieving temporary tolerance to ERT. In this study we evaluate the safety of this protocol in MPS Brazilian patients. **Methodology:** MPS patients under ERT in 4 centers from Brazil were assessed from January 2011 through January 2016. In the presence of suggestive symptoms of an adverse reaction, ERT was stopped and skin tests (ST) were performed. In patients with symptoms of acute infection after infusion and with negative ST, ERT was maintained at the same rate. In patients without a history of infection and with negative tests, ERT was maintained with an increased infusion rate. For patients with positive ST and for those patients who continue to react after the adjustments in the infusion rate, a 3 bags 12-steps desensitization protocol was generated. **Results:** Six patients presented a suggestive HSR, during treatment with laronidase (n = 3), galsulfase (n = 2), idursulfase (n = 1). Urticaria was the most common symptom observed (50%), followed by fever (20%), cough (20%) and anaphylaxis (10%). One of the patients, beyond the normally used premedications, required omalizumab. Of the 460 desensitization protocol performed, 20% induced mild reactions, but all patients received their full target dose. No severe, life-threatening HSRs or deaths occurred during the procedure.