

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO

EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Elosulfase alfa

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5617774	Vimizim	1 Frasco para injetáveis de 5 ml/ Concentrado para solução para perfusão/ 1 mg/ml	BioMarin Europe Ltd

Data de autorização: 08/06/2021

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim ☒ Não ☐

Classificação Farmacoterapêutica: 11.4.2 - Enzimas

Indicações terapêuticas constantes do RCM: Vimizim é indicado para o tratamento da mucopolissacaridose, tipo IVA (Síndrome de Morquio A, MPS IVA) em doentes de todas as idades.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

Nota: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A elosulfase alfa apresenta valor terapêutico acrescentado (VTA) para o tratamento farmacológico de doentes com mucopolissacaridose, tipo IVA (Síndrome de Morquio A, MPS IVA), de todas as idades. Este benefício foi traduzido em vantagem nalgumas variáveis como a marcha, resistência física, e alguns aspetos da função respiratória e da qualidade de vida.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Vimizim (elosulfase alfa) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades
farmacológicas

As mucopolissacaridoses compreendem um grupo de perturbações de armazenamento lisossomal causadas pela deficiência de enzimas lisossómicas específicas, necessárias para o catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAG). A

	MPS IVA caracteriza-se pela ausência ou redução acentuada na actividade da N-acetilgalactosamina-6-sulfatase. A deficiência na actividade da sulfatase resulta na acumulação de substratos de GAG, KS e sulfato de condroitina 6 (C6S) no compartimento lisossomal das células de todo o corpo. A acumulação leva a disfunção celular, tecidual e de órgãos disseminada. A elosulfase alfa destina-se a fornecer a enzima exógena N-acetilgalactosamina-6-sulfatase, que será captada para o interior dos lisossomas e irá aumentar o catabolismo dos GAG, KS e C6S. A captação de enzimas pelas células para o interior dos lisossomas é mediada por receptores manose-6-fosfato independentes de catiões, levando à reposição da actividade GALNS e à eliminação de KS e C6S. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Não existem alternativas terapêuticas; o comparador são os melhores cuidados de suporte.
Valor terapêutico acrescentado	A mucopolissacaridose, tipo IVA (Síndrome de Morquio A, MPS IVA) é uma doença genética, hereditária, causada por mutação no gene que codifica o enzima N-acetilgalactosamina 6-sulfatase (GALNS), o qual degrada os glicoseaminoglicanos (GAGs) (incluindo keratano sulfato e condroitino-6-sulfato). Com insuficiência enzimática de GALNS, os GAGs acumulam-se progressivamente nos diversos tecidos e órgãos. A evidência principal de eficácia clínica existente advém de um ensaio de fase 3 (MOR-004), contra placebo, com 3 braços, em que dois braços fizeram terapêutica ativa de substituição enzimática, um braço semanalmente (2 mg/kg) e outro braço de 2/2 semanas (2 mg/kg). O ensaio incluiu 176 doentes com MPS IVA, com entre os 5 e os 57 anos que conseguiam andar mais de 30 metros (m) mas menos de 325 m na prova de marcha de 6 Minutos (6MWT) na situação basal. Duração do estudo: 24 semanas: variável primária: prova de marcha de 6 minutos (6MWT); variáveis secundárias: prova de subida de degraus de 3 minutos (degraus/minuto); níveis urinários de KS. Na posologia semanal verificou-se diferença estatisticamente significativa relativamente ao placebo, na variável primária (6MWT), com um aumento de 22,5 metros na distância percorrida. Na variável secundária prova de subida de degraus de 3 minutos, não se verificaram diferenças para o placebo. Na posologia de 2/2 semanas não se verificaram diferenças para o placebo, quer na variável primária, quer na variável prova de subida de degraus de 3 minutos.

Na variável secundária excreção urinária de KS verificaram-se diferenças significativas para o placebo, quer no regime semanal, quer no regime de 2/2 semanas.

Nas variáveis terciárias, verificou-se no regime semanal uma melhoria estatisticamente não significativa de 10% na ventilação voluntária máxima (MVV) comparada com placebo na semana 24 versus uma melhoria de 3% na posologia de 2/2 semanas. Num z-score composto pelo 6MWT, 3MSCT, e MVV, a proporção de doentes com melhoria em 2 ou mais medidas foi respetivamente de 16%, 30%, e 42%, no placebo, elosulfase alfa de 2/2 semanas ou elosulfase alfa semanalmente; a proporção de doentes com melhoria em 3 medidas foi respetivamente de 0%, 2%, e 10% no placebo, elosulfase alfa de 2/2 semanas ou elosulfase alfa semanalmente.

Na função respiratória, houve outras variáveis terciárias: FVC (ligeiras diferenças a favor da elosulfase alfa) e FEV1 e FET (sem diferenças). Na qualidade de vida (auto-cuidado, assistência por cuidadores, ou mobilidade) não se verificaram diferenças, embora numa outra avaliação (uso de cadeira de rodas) verifica-se que, às 24 semanas, mais 5 doentes no placebo iniciaram o uso de cadeira de rodas por incapacidade completa de marcha contra zero doentes nos braços submetidos a elosulfase alfa.

Dados de eficácia adicionais:

Após o final do MOR-004, 173 doentes entraram no estudo de extensão MOR-005. Na primeira fase do MOR-005 a variação no teste de 6MWT entre a inclusão no MOR-004 e a 48ª semana foi de $33,4 \pm 64,9$ m para os doentes que receberam elosulfase alfa desde o início do estudo e de $15,0 \pm 83,8$ m para os que receberam previamente placebo. No MOR-002 (o objetivo primário era a segurança) o teste 6MWT (objetivo secundário) teve uma melhoria de $13,8 \text{ m} \pm 63,2$ entre as semanas 25 e 36 no grupo de 2 mg/kg/semana.

A elosulfase alfa 2.0 mg/kg/semana está a ser testada em doentes com mobilidade reduzida (MOR-006), crianças com < 5 anos de idade (MOR-007); o MOR-008 pretende testar elosulfase alfa 4.0 mg/kg/semana comparativamente à dose 2.0 mg/kg/semana em indivíduos capazes de percorrer, pelo menos, 200 metros na 6MWT.

Segurança

Os dados de segurança provêm sobretudo da população entre 5 e 17 anos. As reações adversas mais importantes são reações de hipersensibilidade (frequentemente),

reações anafiláticas (pouco frequentes), cefaleias (muito frequentes), tonturas (muito frequentes), dispneia (muito frequentes), diarreia, vômitos e náuseas (muito frequentes), alterações no local de administração (muito frequentes).

Conclusão:

Trata-se da primeira terapêutica de substituição enzimática para a doença de Morquio. Os dados de eficácia mostram um efeito fisiológico (ex. excreção urinária de KS), que teve só expressão de benefício nas variáveis clínicas com a dosagem semanal. Este benefício não é muito acentuado, mas foi consistentemente traduzido em vantagem nalgumas variáveis (marcha, resistência física, e alguns aspetos da função respiratória e da qualidade de vida). Na segurança há que ter em conta as reações de hipersensibilidade e anafilaxia. Com exceção de cuidados de suporte ou tratamento das complicações (nomeadamente cirúrgicas) não existem alternativas terapêuticas específicas / dirigidas, pelo que se reconhece VTA a esta terapêutica de substituição.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Termos de comparação	Elosulfase alfa versus melhores cuidados de suporte
Tipo de análise	Análise de custo-custo-utilidade
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Vimizim
2. Clinical Study Report MOR-007, August 2014