

SUPERVISÃO

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Ministério da Saúde
Ana Carolina de Freitas Lopes – Ministério da Saúde

ELABORAÇÃO

Aldenora Ximenes-NATS/NUTES/UEPB
Kátia Elizabete Galdino-NATS/NUTES/UEPB
Ketinlly Yasmyne Nascimento Martins-NATS/NUTES/UEPB
Mônica Vinhas de Souza-NATS/NUTES/UEPB

REVISÃO INTERNA

Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde
Karine Medeiros Amaral – Ministério da Saúde
Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde
Thaís Conceição Borges – Ministério da Saúde

PROJETO GRÁFICO

Patrícia Gandara – Ministério da Saúde

CONTATOS

Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde-CMTS
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde-DGTIS
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde
Ministério da Saúde
Tel.: (61) 3315-3502
E-mail: cmts@saude.gov.br
Site: conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias

Brasília, Junho de 2023

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos da tecnologia alfaolipudase para o tratamento das manifestações não relacionadas ao sistema nervoso central (SNC) de Deficiência de Esfingomielinase Ácida (Acid Sphingomyelinase Deficiency/ASMD), também conhecida como Doença de Niemann-Pick tipos A e B. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

CONFLITO DE INTERESSES

As autoras declaram não possuir conflito de interesses com o tema.

SUMÁRIO

1. A TECNOLOGIA	5
1.1. Condição clínica.....	5
1.2. Descrição da tecnologia.....	7
2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS	8
2.1. Informações sobre registro.....	8
2.2. Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais.....	9
3. PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO	10
3.1. Estratégia de busca.....	10
3.2. Estudos identificados.....	11
3.3. Resultados de eficácia e segurança.....	15
Eventos adversos.....	15
Biomarcadores de segurança.....	16
Contagem de plaquetas.....	17
Perfil lipídico.....	18
Volume do baço e do fígado.....	20
Testes da função hepática.....	21
Função pulmonar/Doença pulmonar.....	22
Síntese dos resultados.....	23
4. PANORAMA DA TECNOLOGIA	25
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
6. REFERÊNCIAS	29
APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados	33

1. A TECNOLOGIA

1.1. Condição clínica

A deficiência da esfingomielinase ácida ou ASMD (Acid Sphingo Myelinase Deficiency) é uma rara doença lisossômica de herança autossômica recessiva, que ocorre devido a mutações no gene *SMPD1* [1,2]. Historicamente a ASMD é conhecida também pelo epônimo Doença de Niemann-Pick tipos A e B (NPD A e NPD B). Este nome se remete ao pediatra alemão Albert Niemann, que descreveu o primeiro paciente acometido pela doença (uma criança que foi a óbito aos 18 meses de idade) em 1914 [3]. Em 1927, Ludwig Pick revisou os relatos de bebês com distúrbios neurodegenerativos estabelecendo a doença descrita por Niemann como uma entidade clínica única [4].

A atividade insuficiente da esfingomielinase ácida (ASM), uma enzima lisossômica, resulta no acúmulo anormal do substrato primário da esfingomielina e outros lipídios metabolicamente relacionados, em células do sistema monócito-macrófago e outros tipos de células, como hepatócitos. Esses substratos se acumulam ao longo do tempo em células e tecidos, levando ao comprometimento do funcionamento de múltiplos órgãos. O fenótipo clínico da ASMD é altamente variável em relação ao tipo e à gravidade do quadro clínico, estes aspectos são influenciados pelo tipo de mutação no *SMPD1* e parecem refletir o nível de atividade residual da ASM. Os pacientes com ASMD foram categorizados historicamente como NPD A e NPD B com base na gravidade da doença e na presença ou não de sintomas neurológicos [1, 2, 5, 6].

Clinicamente, aqueles com NPD A apresentam doença neurodegenerativa de curso rápido e evolução fatal, que se caracteriza por hepatoesplenomegalia maciça de início neonatal e neurodegeneração rápida, com retardo psicomotor progressivo e morte precoce, em torno dos 3 anos de idade [1, 4]. Em contraste, a NPD B tem um curso mais heterogêneo, com um espectro variável de manifestações e gravidade. A forma mais usual não apresenta envolvimento neurológico e é caracterizada por hepatoesplenomegalia, alterações de perfil lipídico (um padrão aterogênico) e infiltração pulmonar intersticial. Neste tipo, a idade de diagnóstico é variável,

porém os sintomas se iniciam mais comumente entre os 6 anos e o final da infância, mas alguns casos podem se manifestar clinicamente apenas na idade adulta [2, 5, 6]. Existe ainda, pacientes que apresentam sintomas que combinam aspectos clínicos dos tipos A e B, incluindo atraso no desenvolvimento neurocognitivo, hipotonia e neuropatia periférica [2, 5, 6].

Não há estimativas confiáveis sobre a incidência de ASMD no mundo [7, 8]. Embora a ASMD seja uma doença pan-étnica, há muitas mutações pontuais ou outras encontradas em grupos étnicos específicos [7-9], o que pode contribuir para as diferenças observadas no fenótipo. A diversidade de mutações (há mais de uma centena delas já descrita) [9] dificulta a condução de uma triagem de portadores. Outro impedimento para obter estimativas precisas da ASMD é o potencial de subdiagnóstico, devido à grande variabilidade de manifestações da doença. Algumas estimativas com base em diagnósticos realizados, indicam a incidência de ASMD em cerca de 0,5 casos por 100.000 nascimentos [9,10].

Porém, como já mencionado, existe grande variabilidade, a NPD A, por exemplo, tem uma prevalência elevada na comunidade judaica Ashkenazi. Nesta, três mutações diferentes de *SMPD1* respondem por mais de 90% dos casos. Uma triagem sistemática de portadores dessas três mutações em adultos judeus Ashkenazi sugerem uma frequência de portadores de 1 em 80-100; extrapolando-se esta taxa, a estimativa seria de 2 a 3 casos por 100.000 nascimentos nessa população [9, 10].

O diagnóstico da doença é baseado no reconhecimento dos sintomas e na suspeita clínica. Uma vez estabelecida a suspeita da doença, se faz a medição da atividade da esfingomielinase ácida em leucócitos e fibroblastos [9, 11]. A atividade no tipo NPD A da doença é geralmente menor que 5% do normal, assim os níveis de esfingomielina são muito altos. Enquanto no tipo NPD B a atividade costuma ser maior, entre 2 a 10% de sua atividade normal. Se a atividade do ASM for baixa, se faz o sequenciamento do gene *SMPD1* e a análise de mutação que venha, possivelmente, a ser encontrada. [9, 11]

Não há tratamento curativo para pacientes diagnosticados com ASMD, e até recentemente não existia também tratamento para a causa primária desta doença [12]. O manejo desses pacientes é de suporte sintomático, com o objetivo principal de melhorar a qualidade de vida [1, 2, 5].

Não há um Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) do Ministério da Saúde (MS) para a ASMD. Existe PCDT do Ministério da Saúde para outro subtipo de Doença de Niemann-Pick, o tipo C [13].

1.2. Descrição da tecnologia

A alfaolipudase é uma esfingomielinase ácida humana recombinante expressa em células de ovário de hamster chinês (células CHO) [14]. É o primeiro tratamento primário aprovado para a ASMD no mundo. Internacionalmente o desenvolvedor do medicamento e detentor da patente é a Sanofi-Genzyme.

Potencialmente, o medicamento se propõe a reduzir o acúmulo de esfingomielina (SM) em órgãos de pacientes com ASMD, podendo vir a restringir, retardar ou evitar as manifestações clínicas do acúmulo deste substrato nos pacientes com ASMD. Porém, como todas as enzimas recombinantes utilizadas em terapia de reposição enzimática (TRE), este medicamento não atravessa a barreira hematoencefálica. Sendo assim, foi desenvolvido como uma terapia de reposição enzimática para o tratamento de manifestações não relacionadas ao sistema nervoso central (SNC) da ASMD [14], ou seja, esta enzima recombinante poderia atuar, potencialmente, sobre as alterações hematológicas, hepatoesplenomegalia, alterações de perfil lipídico e pulmonares que os indivíduos com ASMD desenvolvem, mas não teria efeito sobre as alterações neurológicas.

A alfaolipudase, recebeu no Brasil o nome comercial Xenpozyme® [15], e está disponível na forma farmacêutica frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável, contendo 21,2 mg de alfaolipudase, com uma dose extraível de 20 mg após reconstituição.

A dose inicial recomendada em adultos é de 0,1 mg/kg e em crianças é 0,03 mg/kg, em ambos os grupos as doses devem ser aumentadas de acordo com um esquema de escalonamento de dose até a dose recomendada de 3 mg para cada kg de peso corporal, aplicada a cada duas semanas (em média o tempo até que se atinja a dose adequada varia entre 14 a 16 semanas). O medicamento deve ser aplicado em infusão intravenosa, com duração em média 3 horas e 40 minutos. A terapia é de uso contínuo.

2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

2.1. Informações sobre registro

O registro do medicamento alfaolipudase foi pesquisado em diversas agências de medicamentos do mundo. E recebeu designação da droga órfã pelas agências *European Medicines Agency* (EMA), *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) e *U. S. Food and Drug Administration* (FDA). A detentora dos registros é a fabricante, Sanofy Genzyme [14-18].

O primeiro registro do medicamento foi concedido pela Agência Japonesa do Medicamentos (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* - PMDA), em março de 2022 [16], seguido do registro na EMA em julho de 2022 [14]. O quadro 1 traz os registros nas principais agências reguladoras de medicamento do mundo, em ordem cronológica.

Quadro 1. Registro do medicamento no Brasil e em agências internacionais

Agência/Instituição	Droga Órfã	Parecer Recomendação	Data de publicação
PMDA (Japão)	Não se Aplica	Registro concedido	31 de março de 2022
EMA (União Europeia)	Status concedido em 24 de junho de 2022	Registro concedido	24 de junho de 2022
MHRA (Reino Unido)	Status concedido em 5 de agosto de 2022	Registro concedido	05 de agosto de 2022
FDA (EUA)	Status concedido em 3 de agosto de 2022	Registro concedido	31 de agosto de 2022
Anvisa (Brasil)	Não se Aplica	Registro concedido	19 de setembro de 2022

Pesquisa feita em 23/02/2023.

Legenda: PMDA - *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*. Japão ¹⁶

EMA - *European Medicines Agency*. União Europeia¹⁴.

MHRA - *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*. Reino Unido¹⁸

FDA - *Food and Drug Administration*. EUA ¹⁷

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil ¹⁵

2.2. Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais

Em 23 de fevereiro de 2023, foram realizadas buscas nas principais agências de avaliação de tecnologias de saúde do mundo.

O *National Institute for Health Technology (NICE)*, do Reino Unido, está avaliando a alfaolipudase (HST 2022, ID number 3913), com previsão de ser publicada em 24/07/2023 [19].

A agência escocesa *Scottish Medicines Consortium (SMC)* também está avaliando o tratamento, mas diferentemente do NICE, nessa agência não há previsão da data de publicação da recomendação [20].

Na agência argentina, *Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC)*, encontrou-se uma revisão ultra-rápida da tecnologia alfaolipudase [21], contudo, não foram encontradas recomendações.

Não foram encontradas quaisquer informações sobre o medicamento em questão na *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADHT) [22] e na *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália [23], bem como na Organização Mundial de Saúde (OMS) [24].

3. PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

3.1. Estratégia de busca

A busca por evidências foi composta por duas etapas. A primeira etapa, realizada em 20 de fevereiro de 2023, objetivou identificar ensaios clínicos acerca do uso alfaolipudase para tratamento das manifestações não neurológicas da ASMD, no site *ClinicalTrials.gov*. A base de dados Cortellis foi consultada em 17 de fevereiro de 2023, pesquisando-se pelo termo “*olipudase alfa*”.

A segunda etapa consistiu em buscas nas bases de dados gerais Medline via PubMed, Embase e Cochrane Library. As estratégias de buscas estruturadas são apresentadas no Apêndice 1.

Não houve restrição quanto ao idioma. Foram definidos os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos a partir da fase 1b (excetuando-se possíveis dados de farmacocinética e farmacodinâmica destes), sendo considerados elegíveis os textos completos ou resumos de congressos ou seminários. Os critérios de exclusão foram: ensaios não-clínicos, estudos *in vitro* e em animais, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, análises *post-hoc* e do tipo *pool analysis*.

A seleção da evidência foi realizada por um revisor e verificada por um segundo. As evidências identificadas foram importadas para software EndNote® para remoção das duplicatas e posteriormente para o Rayyan® para a realização da seleção da evidência. Primeiramente, foi realizada a leitura de títulos e resumos e logo após, os estudos foram excluídos com base nos critérios estabelecidos.

3.2. Estudos identificados

A busca por estudos compreendendo a alfaolipudase para o tratamento da ASMD resultou na identificação de cinco ensaios clínicos, as características principais desses ensaios são apresentadas no quadro 2.

Quadro 2. Resumo das características dos estudos com alfaolipudase para o tratamento da ASMD, registrados no ClinicalTrials.

Código de identificação Locais do estudo	Fase e desenho	Status ^a Previsão de conclusão	Participantes (n previsão)	Intervenções	Desfechos Avaliados (Seguimento)
NCT02292654 ou EudraCT2014–003198– 40 Brasil, França, Alemanha, Itália, Reino Unido e Estados Unidos	Fase 1/2 Ensaio clínico aberto, de braço único	Completo Início: 1 de maio de 2015 Término: 9 de dezembro de 2019	20 pacientes pediátricos com ASMD confirmado, volume do baço ≥ 5 múltiplos do normal (MN) e escore Z de altura ≤ -1 recrutados sequencialmente em três coortes: 4 adolescentes (12 a <18 anos), 9 crianças (6 a < 12 anos) e 7 lactentes/crianças menores (<6 anos).	Infusões de alfaolipudase iniciando com dose de 0,03 mg/kg seguido de 0,1 mg/kg, duas doses consecutivas de 0,3 mg/kg, duas doses consecutivas de 0,6 mg/kg, doses únicas de 1 mg/kg, 2 mg/kg e 3 mg/kg.	Desfecho primário (64 semanas): <ul style="list-style-type: none"> • Monitoramento de eventos adversos • Exames físicos e neurológicos • Sinais vitais • Eletrocardiograma • Testes laboratoriais clínicos, incluindo função hepática e biomarcadores de segurança Desfechos secundários (52 semanas): <ul style="list-style-type: none"> • Volume do baço e do fígado • Escore da doença pulmonar • Teste de função pulmonar • Perfis lipídicos plasmáticos • Contagem de plaquetas • Escores Z de altura

Código de identificação Locais do estudo	Fase e desenho	Status ^a Previsão de conclusão	Participantes (n previsão)	Intervenções	Desfechos Avaliados (Seguimento)
<p>NCT02004704 ou EudraCT2013-000051-40</p> <p>Brasil, França, Alemanha, Itália, Reino Unido e Estados Unidos</p> <p>(Subgrupo pediátrico)</p>	<p>Fase 2</p> <p>Ensaio clínico aberto, de longo prazo</p>	<p>Ativo, não recrutando</p> <p>Início: 4 de dezembro de 2013</p> <p>Término previsto: fevereiro de 2024</p>	<p>20 pacientes pediátricos com ASMD confirmado, volume do baço ≥ 5 múltiplos do normal (MN) e escore Z de altura ≤ -1 recrutados sequencialmente em três coortes: 4 adolescentes (12 a <18 anos), 9 crianças (6 a < 12 anos) e 7 lactentes/crianças menores (<6 anos).</p>	<p>Alfaolipudase a cada 2 semanas com aumento da dose até 3 mg/kg.</p>	<p>Desfecho primário (segurança): (24 meses)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitoramento de eventos adversos <p>Desfechos secundários (eficácia): (24 meses)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volume do baço e do fígado • Porcentagem da capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLco) • Teste da função pulmonar volumétrica • Escores de imagens pulmonares a partir de tomografia computadorizada de alta resolução • Escores Z de altura • Contagem de plaquetas • Função hepática • Perfis lipídicos plasmáticos • Biomarcadores que refletem a atividade de ASMD (atividade de quitotriosidase plasmática, liso-esfingomielina plasmática)

Código de identificação Locais do estudo	Fase e desenho	Status ^a Previsão de conclusão	Participantes (n previsão)	Intervenções	Desfechos Avaliados (Seguimento)
NCT02004704 ou EudraCT 2013-000051-40 Brasil, França, Alemanha, Itália, Reino Unido e Estados Unidos (Subgrupo adulto)	Fase 2 Ensaio clínico aberto, de longo prazo	Ativo, não recrutando Início: 4 de dezembro de 2013 Término previsto: fevereiro de 2024	5 pacientes adultos com ASMD que participaram anteriormente do estudo de fase 1b.	Alfaolipudase a cada 2 semanas com aumento da dose até 3 mg/kg.	Desfechos primários (Segurança): (30 meses) <ul style="list-style-type: none"> • Monitoramento contínuo de eventos adversos • Biomarcadores de segurança (marcadores inflamatórios, níveis de enzimas hepáticas, ceramida) Desfechos secundários (Eficácia): (30 meses) <ul style="list-style-type: none"> • Volumes do baço e do fígado • Doença pulmonar infiltrativa (TCAR) • Perfil lipídico • Infiltração na medula óssea • Densidade mineral óssea • Avaliação de biomarcadores
NCT00410566 Estados Unidos	Fase 1(a/b) Ensaio clínico aberto, unicêntrico, não randomizado	Completo Início: dezembro de 2006 Término: março de 2009	11 adultos (18 a 65 anos) com a doença de Niemann-Pick tipo B (NPDB).	Coortes de alfaolipudase (0,03, 0,1, 0,3, 0,6 ou 1,0 mg/kg).	Desfechos primários (segurança): (28 dias) <ul style="list-style-type: none"> • Relatórios de eventos adversos • Telemetria até 24h • Avaliações periódicas laboratoriais e de funções vitais de órgãos • Biomarcadores de vias inflamatórias e imunes Desfechos secundários <ul style="list-style-type: none"> • Curva de concentração plasmática

Código de identificação Locais do estudo	Fase e desenho	Status ^a Previsão de conclusão	Participantes (n previsão)	Intervenções	Desfechos Avaliados (Seguimento)
NCT01722526 Estados Unidos, Reino Unido	Fase 1b	Completo Início: 7 de novembro de 2012 Término: 30 de julho de 2015	5 pacientes adultos com ASMD visceral crônica	Início: dose de 0,1 mg/kg, seguida por uma dose de 0,3 mg/kg. Após tolerância de 2 doses consecutivas de 0,3 mg/kg, aumento contínuo para 0,6 mg/kg, 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg e 3,0 mg/kg.	Desfechos secundários (eficácia): (26 semanas) <ul style="list-style-type: none"> • Biópsias do fígado • Níveis de lisoesfingomielina • Perfil lipídico
NCT02004691 ou EudraCT 2015-000371-26	Fase 2/3 Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de dose repetida, controlado por placebo	Ativo, não recrutando Início: 18 de dezembro de 2015 Término previsto: outubro de 2023	36 pacientes adultos com ASMD	Braço 1: Placebo (salina) Braço 2: alfaolipudase 3 mg/kg	Desfechos primários (52 semanas): <ul style="list-style-type: none"> • Porcentagem prevista de hemoglobina e capacidade de difusão de monóxido de carbono • Volume do baço combinado com pontuação relacionada à esplenomegalia Desfechos secundários (52 semanas): <ul style="list-style-type: none"> • Volume do fígado • Contagem de plaquetas Desfechos terciários (52 semanas): <ul style="list-style-type: none"> • Monitoramento de eventos adversos Outros desfechos adicionais

Legenda: ^a: Status atualizado em 03/2023.
EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensions-5.

3.3. Resultados de eficácia e segurança

Eventos adversos

Diaz *et al.* [25] reportaram resultados de segurança do estudo NCT02292654 (fase 1/2), após 64 semanas de seguimento. Todos os pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso (EA), sendo que 88% foram considerados leves. Os eventos adversos comuns a todas as faixas etárias incluíram pirexia, tosse, vômito, nasofaringite, diarreia, dor de cabeça, náusea, rinite, dor orofaríngea, dor de ouvido e rinorreia. Dezesete por cento dos eventos adversos foram considerados relacionados ao tratamento e 75% foram identificados como reações associadas à infusão (urticária, pirexia e vômito).

No estudo NCT02004704 (fase 2), Diaz *et al.* [26] identificaram que 99% de todos os eventos adversos desde a primeira dose até o mês 24 foram relatados como leves (89%) ou moderados (10%), sendo que os eventos adversos (EAs) mais comuns também foram pirexia, vômito, urticária e dor de cabeça. A continuidade desse estudo, feita por Wasserstein *et al.*, [28] reportou que não houve mortes, eventos graves ou interrupções durante 30 meses de tratamento. Todos os pacientes tiveram pelo menos 1 EA e quase todos (98,5%) foram de intensidade leve. Entre 443 eventos adversos relacionados ao tratamento, 96 (21,7%) foram considerados reações associadas à infusão incluindo cefaleia, náusea, dor abdominal, artralgia, dor musculoesquelética e mialgia.

No ensaio de McGovern *et al.* (fase 1b) [27] não ocorreram mortes ou eventos adversos graves relacionados ao medicamento. No geral, 35 EA emergentes do tratamento foram relatados em nove pacientes. Esses pacientes apresentaram sintomas constitucionais (febre, dor, náuseas ou vômitos) e alterações laboratoriais positivas (proteína C reativa de alta sensibilidade - PCRhs), ferritina, fibrinogênio e porcentagem de neutrófilos) e negativas (transferrina, ferro e albumina) reagentes de fase aguda que atingiram o pico entre 48 e 72 horas após a infusão. Todos os EA foram avaliados como de intensidade leve ou moderada.

Wasserstein *et al.* [28] também relataram resultados de segurança do estudo NCT02004691 (fase 2/3), no qual todos os pacientes apresentaram pelo menos 1 evento adverso, tendo sido os números semelhantes tanto no braço alfaolipudase (242) quanto no placebo (267). Os eventos mais relatados foram cefaleia, nasofaringite, artralgia, infecção do trato respiratório superior e tosse. A maioria dos eventos foi leve (79% e 76%) entre os pacientes tratados com alfaolipudase e placebo, respectivamente.

Biomarcadores de segurança

Diaz *et al.* (fase 1/2) [25] relataram que não houve anormalidades clinicamente significativas nos achados laboratoriais, sinais vitais, eletrocardiogramas ou ecocardiogramas. Os resultados apontaram aumentos transitórios nos níveis de proteína C-reativa, ferritina (e diminuição do ferro), IL-6 e/ou IL-8 com pirexia e vômitos no decorrer do escalonamento da dose em três pacientes. Essas reações foram caracterizadas pelos investigadores como reações de fase aguda e levaram a ajustes da dose na infusão seguinte. Em relação ao nível de ceramida plasmática, no início do estudo foi de $6,7 \pm 3,5$ mg/L no geral e variou rapidamente entre as faixas etárias ($7,1 \pm 2,1$, $5,6 \pm 1,9$ e $8,0 \pm 5,3$ mg/L em adolescentes, crianças e bebês/primeiros grupos infantis, respectivamente). Em relação aos níveis de ceramida pré e pós-infusão houve diminuição em cada etapa de dosagem e logo após os pacientes atingiram a dose de manutenção, sugerindo que a estratégia de redução do volume de doses crescentes ajudou a controlar a liberação de ceramida.

No estudo de Diaz *et al.* (fase 2) [26], durante 24 meses de tratamento, não houve anormalidades clinicamente significativas nos achados laboratoriais, sinais vitais, eletrocardiogramas ou ecocardiogramas.

Na continuidade desse estudo, descrita em Wasserstein *et al.* [28], não houve registros com relação a reações de hipersensibilidade, reações de fase aguda ou síndrome de liberação de citocinas, além de que nenhum paciente desenvolveu anticorpos IgG para alfaolipudase. Também não houve alterações clinicamente significativas nos sinais vitais, hematologia ou parâmetros de segurança cardíaca. Os níveis de marcadores inflamatórios IL-6, IL-8 e hsCRP

permaneceram estáveis para todos os pacientes, exceto o paciente 2, que apresentou flutuações na hsCRP (1,10 a 33,3 mg/mL) do mês 6 ao mês 30. Os níveis de ceramida no plasma para todos os pacientes permaneceu dentro dos parâmetros normais.

No ensaio clínico de McGovern *et al.* (fase 1) [27] nenhuma alteração cardiovascular foi detectada por telemetria, eletrocardiografia, ecocardiografia ou biomarcadores cardíacos e também não houve evidência de disfunção adrenal. Elevações substanciais nos mediadores inflamatórios foram detectadas apenas em quatro pacientes com reações de fase aguda. Não foi observada nenhuma alteração nas primeiras 6 horas após infusão, mas entre 24 e 72 horas ocorreram aumentos moderados de IL-8, calcitonina e hsCRP (aumentos médios de 26, 23,7 e 21,8 em relação à linha de base, respectivamente), acompanhado por pequenos aumentos (aproximadamente 2-5 vezes) no fator de necrose tumoral- α , proteína inibitória de macrófagos-1 β , IL-6, ceramida, fator de necrose tumoral-receptor 2, além de elevação na proteína-1 α inflamatória de macrófagos, IL-1 α , fator estimulante de colônias de granulócitos, fator estimulante de colônias de macrófagos-granulócitos e IL-1 β . Essas elevações de biomarcadores variaram de paciente para paciente, mas todos normalizaram no dia 14. Nenhum anticorpo IgG para alfaolipudase foi detectado no início ou até o fim do seguimento, no dia 28.

Contagem de plaquetas

No ensaio de Diaz *et al.* (fase 1/2)- [25], houve alteração ao longo do tempo nas contagens de plaquetas (média \pm DP ao longo do tempo (Quadro 3), com o tratamento com a alfaolipudase, tendo ocorrido um aumento nas contagens de plaquetas.

Quadro 3- Variação da contagem média de plaquetas (média ± DP), ao longo do tempo, com o tratamento com a alfaolipudase, segundo estudo de Diaz et al²⁵

Grupo de pacientes	Plaquetas- Valores basais (x10 ⁹ /L)	Plaquetas- Valores 52 semanas de seguimento (x10 ⁹ /L)
Geral	137,74 ± 62,32	173,61 ± 60,46
Adolescentes	98,93 ± 9,28	143,63 ± 46,63
Crianças	148,82 ± 87,50	172,94 ± 65,42
Lactentes/Primeira infância	145,66 ± 28,01	194,58 ± 61,43

No estudo NCT02004704, Diaz *et al.* [26] reportaram que a contagem média basal de plaquetas indicava trombocitopenia leve e com melhora após 24 meses de tratamento em $35,9 \pm 324 \times 10^9/L$ ($p = 0,0014$) de $137,7 \pm 62,3 \times 10^9/L$ para $166,9 \pm 64,9 \times 10^9/L$. A continuidade deste estudo, com seguimento de 30 meses, demonstrou que a maioria dos pacientes manteve a contagem de plaquetas dentro da faixa normal ou logo abaixo do normal. Desde o início, as alterações médias na contagem de plaquetas flutuaram ao longo do tempo (entre 5,9% (27º mês) e 25,7% (9º mês) e foi de 20,6% em 30 meses).

O ensaio clínico de Wasserstein *et al.* (fase 2/3) [29] relatou que a contagem basal de plaquetas foi de $115,6 \pm 36,3$ e $107,2 \pm 26,9 \times 10^9/L$ nos grupos placebo e alfaolipudase, respectivamente, o que indica trombocitopenia leve. A diferença na variação percentual média do início até a semana 52 foi de 14,3, favorecendo a alfaolipudase ($p = 0,0185$).

Perfil lipídico

No estudo NCT0229265 (fase 1/2), Diaz *et al.* [25] apresentaram que o tratamento com alfaolipudase foi associado com melhorias nos níveis lipídicos na semana 26, sendo que na semana 52 os níveis lipídicos médios estavam dentro dos limites normais.

No estudo NCT02004704 (fase 2), Diaz *et al.* [26] demonstrou melhoria nos perfis lipídicos plasmáticos observados em 12 meses e 24 meses, com valores médios mantidos dentro da normalidade. E em Wasserstein *et al.*, aos 30 meses, os triglicéridos reduziram 42,99% ($p = 0,02$), o colesterol total em 12,7% ($p = 0,04$), LDL em 22,8% ($p = 0,007$) e o HDL aumentou 137,6% ($p = 0,01$). O nível de colesterol não HDL foi $> 3,37$ mmol/L (> 130 mg/dL) em 4/5 pacientes no início do estudo (média 3,91 mmol/L) e foi $< 3,37$ mmol/L em todos os pacientes aos 30 meses (média de 2,66 mmol/L).

Resultados do ECR, publicados em Wasserstein *et al.* (fase 2/3) [29], após um ano de tratamento, os grupos que utilizaram placebo e alfaolipudase, comparados entre si, apresentaram alterações em relação aos valores basais de colesterol total, colesterol HDL e triglicéridos, com redução do colesterol total e triglicéridos ao longo do seguimento e elevação no HDL em ambos os grupos. As diferenças foram mais pronunciadas no grupo que recebeu alfaolipudase, a comparação a comparação entre grupos mostrou diferenças significativas em relação e triglicéridos (Quadro 4, a seguir).

Quadro 4- Variação do perfil lipídico, diferença dos valores em relação aos valores basais), nos grupos placebo e alfaolipudase, ao longo do tempo, segundo estudo de Wasserstein *et al*³⁰

Parâmetro	Placebo 26 semanas	Alfaolipudase 26 semanas	Diferença entre grupos (valor de p)	Placebo 52 semanas	Alfaolipudase 52 semanas	Diferença entre grupos (valor de p)
Colesterol total	-2,51	-9,71	$p=0,22$	-3,73	-14,87	$p=0,0909$
Colesterol HDL	+0,54	+34,66	$p=0,0009$	+5,83	+39,34	$p=0,0016$
Triglicéridos	-0,91	-33,22	$p=0,0001$	-1,39	-34,34	$p=0,0002$

No ensaio clínico de Thurberg *et al.* (fase 1b) [30], ao longo de 42 meses de tratamento com alfaolipudase, houve reduções progressivas dos níveis basais de colesterol total (4 de 5 pacientes), LDL (4 de 5 pacientes), VLDL (5 de 5 pacientes), apoB-100 (4 de 5 pacientes) e triglicéridos (5 de 5 pacientes).

Volume do baço e do fígado

Diaz *et al.* [25] reportaram que todos os pacientes apresentavam esplenomegalia e hepatomegalia moderada ou grave no início do estudo, com melhora observada na primeira avaliação na semana 26. As reduções no volume do baço variaram de - 23% a - 61%, sendo que 11 dos 12 pacientes com esplenomegalia grave no início do estudo melhoraram para níveis moderados na semana 52, incluindo seis pacientes no grupo de lactentes/crianças precoces. Já em relação ao volume do fígado, todos os dez pacientes com hepatomegalia grave no início do estudo também melhoraram para níveis moderados na semana 52. As reduções individuais no volume hepático variaram de - 17% a - 61%.

No estudo NCT02004704 (fase 2), Diaz *et al* [26] apresentou que o volume médio do baço diminuiu de $19,0 \pm 8,8$ múltiplos do normal (MN) na linha de base para $7,2 \pm 3,3$ MN aos 24 meses, com reduções que variaram de 41,6 a 76,2%. Já em relação ao volume médio do fígado, houve diminuição de $2,7 \pm 0,7$ MN na linha de base para $1,3 \pm 0,2$ MN aos 24 meses), com reduções individuais variando de 30,5% a 66,5%. A esplenomegalia e a hepatomegalia foram moderadas ou maciça no início do estudo, tendo melhorado em todos os pacientes, sendo a maior magnitude de melhora nos primeiros 6 meses de tratamento, seguido por uma melhoria incremental adicional ao longo dos 18 meses subsequentes.

Em continuidade ao seguimento dos pacientes do estudo supracitado, Wasserstein *et al.* [27] apontaram que os volumes do baço e do fígado diminuiriam em todos os pacientes em relação à linha de base. O volume médio do baço diminuiu de 12,8 MN no início do estudo para 6,7 MN em 30 meses, uma diminuição de 47,3% desde o início ($p < 0,0001$). Já o volume hepático médio diminuiu de 1,7 MN no início do estudo para 1,07 MN em 30 meses, uma redução de 35,6% desde o início ($p = 0,006$).

No estudo NCT02004691, Wasserstein *et al* [29] reportaram que todos os pacientes tratados com alfaolipudase tiveram reduções no volume do baço. Dos 5 pacientes com esplenomegalia grave no início do estudo, 4 melhoraram para níveis moderados e dos 12 pacientes com níveis moderados, 4 melhoraram para leve na semana 52. Em relação ao volume do baço, o grupo placebo permaneceu inalterado e entre os pacientes tratados com alfaolipudase, 94,4% (17/18) apresentaram redução > 30%. Em relação ao volume hepático, todos os pacientes no grupo alfaolipudase demonstraram redução, sendo que 12 pacientes (67%) com hepatomegalia moderada no início do estudo melhoraram para leve.

Testes da função hepática

O estudo de Diaz *et al.* [25] apresentou que, no início do estudo, as enzimas aspartato aminotransferase (AST) e a alanina aminotransferase (ALT) estavam alteradas em 80% dos pacientes. Após tratamento, a variação percentual média (\pm DP) da linha de base à semana 52 foi de $-51,9 \pm 15,2\%$ para AST e $-59,4 \pm 21,9\%$ para ALT. Os níveis de transaminase normalizaram a partir das primeiras semanas de tratamento com alfaolipudase.

No ensaio clínico NCT02004704, Diaz *et al.* [26] relataram melhorias nos testes de função hepática observados em 12 meses, tendo estes resultados se mantido ou melhorado aos 24 meses, sendo que também, os valores médios situaram-se na faixa de normalidade. E no estudo de Wasserstein *et al.* [28], os níveis das enzimas hepáticas permaneceram dentro da normalidade para todos os pacientes até o mês 30, apenas o paciente de número 4 apresentou elevações transitórias em ALT (1,4 x normal) e AST (2,9 x normal).

Wasserstein *et al.* [29], em seu estudo fase 2/3, relataram que os níveis basais médios das transaminases nos pacientes avaliados, eram elevados em relação aos valores normais. Mas houve uma melhora ao longo do tempo. A variação percentual média em ALT, por exemplo, desde o início até a semana 52 foi de - 36,6% no grupo da alfaolipudase *versus* - 0,98% no grupo de placebo ($p = 0,006$), tendo ocorrido redução após 14 semanas de tratamento.

Função pulmonar/Doença pulmonar

Diaz *et al.* reportaram, dados do estudo NCT02292654 (fase 1/2) [25], após 64 semanas de seguimento: quatro crianças com capacidade de difusão pulmonar moderadamente reduzida apresentaram melhora, passando a leve ou a nenhum comprometimento após 52 semanas. Além disso, um paciente adolescente com comprometimento grave demonstrou melhora de forma moderada. A melhora na capacidade de difusão pulmonar foi demonstrada pelas melhorias nos escores de doença pulmonar intersticial (DPI) com reduções em ambos os pulmões na aparência média em vidro fosco e densidade reticulonodular. Dos 9 pacientes que realizaram o teste pulmonar na linha de base no início do estudo, 5 (55,6%) tiveram mudança no percentual previsto da capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLco) na linha de base $\geq 15\%$ na semana 52. Essa melhora foi consistente com alterações consideradas clinicamente significativas de acordo com as diretrizes de DPI e fibrose pulmonar.

Os resultados do ensaio clínico NCT02004704 (fase 2), publicados também em artigo de Diaz *et al.* [26] indicaram que o teste pulmonar avaliado pela determinação da porcentagem prevista da DLco melhorou para leve ou sem comprometimento após 24 meses em oito das nove crianças com dados basais, e para moderado comprometimento em um paciente que se encontrava com comprometimento grave inicialmente. A melhora na capacidade de difusão foi suportada por avaliações de imagem pulmonar de DPI com reduções nas pontuações médias para aparência de vidro fosco, DPI e densidade retículo nodular.

Estudo de Wasserstein *et al.* [28] reportou que a porcentagem prevista de DLco aumentou em todos os pacientes em relação aos valores basais, melhorando de uma média de 53,2% (moderada) no início do estudo para 67,1% em 30 meses (leve). Ao longo de 30 meses de tratamento, houve um aumento de 35% na capacidade de difusão pulmonar, com alterações proeminentes nos três pacientes com menor DLco na linha de base. Também houve melhorias nos escores de doenças pulmonares observadas durante os primeiros 6 meses de tratamento que continuou durante os 2 anos subsequentes de tratamento, de

modo que alguns parâmetros (vidro fosco e densidade retículo nodular) se normalizaram.

Dados do estudo NCT02004691 (fase 2/3), publicados também por Wasserstein *et al.* [29], encontrou-se que, após 52 semanas de tratamento, a variação percentual média favoreceu a alfaolipudase em relação ao placebo para a DLco (aumentos de 22% *versus* 3,0%, $p = 0,0004$). Nenhum paciente tratado com alfaolipudase apresentou redução na DLco. A variação percentual da linha de base na semana 52 variou de melhorias na difusão entre 7% a 78%. Por sua vez, a radiografia de tórax mostrou melhora nos escores intersticiais médios após o tratamento com alfaolipudase.

Síntese dos resultados

Diaz *et al.* [25] concluíram na fase 1/2 do estudo, que a alfaolipudase foi bem tolerada em pacientes pediátricos (com idades variando de lactentes a adolescentes), não tendo havido descontinuações permanentes do medicamento ou retiradas do estudo devido a eventos adversos. Embora existam limitações, como a ausência de um grupo placebo, os resultados apresentados indicam em relação aos desfechos de eficácia volume do baço e fígado, perfil lipídico, contagem de plaquetas e função pulmonar (esta última, avaliada em 4 pacientes que tinham redução moderada da difusão pulmonar).

No estudo NCT02004704 (fase 2) [26], o tratamento com alfaolipudase foi bem tolerado durante 24 meses em lactentes/crianças, crianças e adolescentes com ASMD. Tendo ainda se associado a melhorias da doença em desfechos como reduções no volume do baço e do fígado, em de 61% e 49%, respectivamente ($p < 0,0001$), aumento na porcentagem média da DLCO prevista em 46,6% ($p < 0,0001$) — em nove pacientes que realizaram o teste no início do estudo. As melhorias observadas durante o primeiro ano de tratamento com alfaolipudase se mantiveram durante o segundo ano de tratamento.

O seguimento desse estudo, demonstrou que o tratamento com alfaolipudase por 30 meses foi bem tolerado e associado a melhorias nas medidas clínicas relevantes da doença. O perfil de segurança, no mesmo período, também foi considerado seguro [28].

McGovern *et al.* [27] apresentaram novas reações adversas transitórias dose-dependentes após a primeira exposição à alfaolipudase em pacientes com doença de Niemann-Pick tipo B (NPD-B), inferindo que as reações ao medicamento tinham as características de reações de fase aguda. Os autores também apontaram 0,6 mg/kg como a dose inicial máxima tolerada de alfaolipudase em pacientes com NPD-B.

Thurberg *et al.* [30] mensuraram em um estudo de fase 1b, de 26 semanas (NCT01722526), os níveis de esfingomielina em biópsias hepáticas e lisoesfingomielina no plasma, em cinco pacientes adultos com ASMD. Essas enzimas foram utilizadas como biomarcadores de TRE com alfaolipudase. O estudo extensão de longo prazo (NCT02004704) está em andamento para avaliar esses pacientes por nove anos. Os resultados preliminares apontaram que a depuração hepática da esfingomielina durante o tratamento com alfaolipudase, durante 42 meses, estaria associada a melhorias gerais na função hepática e nos perfis lipídicos de pacientes com ASMD.

Wasserstein *et al.*, por sua vez, publicaram dados de um ensaio clínico fase 2/3 (NCT02004691) [29], demonstrando que a alfaolipudase foi bem tolerada, não tendo ocorrido eventos adversos graves pelo tratamento ou interrupções relacionadas a EA. Houve ainda ganhos em desfechos clínicos naqueles tratados com o medicamento (Quadro 5)

Quadro 5- Variação do perfil lipídico nos grupos placebo e alfaolipudase, ao longo do tempo²⁹

Desfecho	Alfaolipudase	Placebo	Valor de P
Capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLco)	+ 22 %	+ 3,0 %	0,004
Volume do baço	- 39 %	- 0,5 %	< 0,001
Volume do fígado	- 28 %	- 1,5 %	< 0,001
Pontuação relacionada à esplenomegalia	- 9 %	- 7%	0,64

4. PANORAMA DA TECNOLOGIA

Os pontos fortes e fracos da tecnologia analisada estão resumidos no quadro 6.

Quadro 6. Forças e fraquezas da Alfaolipudase para o tratamento da ASMD.

Forças	Fraquezas
<p>A tecnologia é uma enzima recombinante. A modalidade de tratamento chamada de terapia de reposição enzimática (TRE) vem sendo utilizada para o tratamento primário de doenças genéticas classificadas como ‘erros inatos do metabolismo’ (EIM) desde a década de 1990. Sendo larga a experiência com esta forma de tratamento nos centros que cuidam de pacientes com doenças genéticas.</p> <p>Até o momento, a esfingomielinase ácida humana recombinante, projetada para prevenir o acúmulo de esfingomielina que caracteriza a ASMD é o único tratamento primário existente para esta doença.</p> <p>A função pulmonar melhorou do início até a semana 52 em 22% em comparação com 3% para placebo, de acordo com o estudo publicado por Wasserstein <i>et al</i> [29] em adultos com ASMD tipo B. Melhorias na função pulmonar (em 33%) e reduções no volume do baço (em 49%) também foram mostradas em pacientes pediátricos (de 1 a 17 anos) com NPD tipo B [25,26].</p> <p>Os resultados publicados indicam uma diminuição no volume do baço de pelo menos 30% foi observada em 94% dos pacientes [27], semelhante aos dados em pacientes pediátricos de Díaz <i>et al</i> [26,27].</p> <p>Melhorias significativas em HDL, LDL, AST, ALT, quitotriosidase (54 versus 12%) e liso-esfingomielina (78 versus 6%) também foram observadas [29].</p> <p>A despeito da ocorrência de EA ser frequente nos pacientes tratados, a grande maioria é leve ou moderada, sendo raros os efeitos adversos graves [26 a 28].</p>	<p>A evidência disponível foi de apenas cinco ensaios clínicos, sendo apenas um deles controlado, outros aspectos são: amostras pequenas e tempos de seguimento que poderiam ser mais prolongados devido ao caráter prolongado da doença em especial na forma NPD B (tempo de seguimento máximo reportado nos estudos de 42 meses)</p> <p>As evidências disponíveis ainda são limitadas e recentes, não incluem desfechos clínicos ‘maiores’ (como mortalidade ou tempo de sobrevida).</p> <p>A enzima recombinante não atravessa a barreira hematoencefálica e, portanto, é ineficaz contra as manifestações do SNC dos pacientes com ASMD. Sendo estas manifestações graves, debilitantes, progressivas e frequentemente fatais. Neste caso a chamada ‘necessidade não-atendida’ em relação à doença, persistiria.</p> <p>A TRE não pode ser considerada uma terapia curativa da ASMD.</p> <p>O custo poderá ser um fator limitante para o acesso a este medicamento, especialmente em um ambiente de recursos escassos. Os altos custos da TRE, são no mundo todo, o fator que mais restringe o acesso dos pacientes, a este tipo de tratamento</p>

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

São poucos os ensaios clínicos existentes sobre o medicamento alfaolipudase que estão sendo analisados no presente relatório. Encontrou-se registro de 5 ensaios clínicos, porém destes dois de fase 1 (um deles fase 1a/b e outro apenas fase 1b), outro de fase 1/2, um de fase 2 e por fim, um de fase 2/3. Desses, apenas um (o de fase 2/3) [29] dispunha de braço controle, sendo os demais de braço único (de tratamento ativo com alfaolipudase).

As amostras dos estudos encontrados foram pequenas, variando de 5 a 36 pessoas [27, 29]. Convém, lembrar que se trata de uma doença genética rara, sendo assim, há obstáculos para se conseguir amostras grandes em estudos com estes tipos de patologias.

Os desfechos selecionados para análise tentaram cobrir um amplo leque de aspectos dessa doença, que tem manifestações muito heterogêneas, no conjunto destacam-se: aspectos de segurança, biomarcadores de acúmulo de substrato enzimático, biópsia tecidual de órgão alvo (fígado), exames de imagem abdominais, pulmonares e cardíacos, exames de difusão pulmonar de gases e medidas de perfil lipídico.

Em termos de segurança os efeitos adversos graves são raros e o medicamento é bem tolerado pela maioria dos pacientes. Os resultados indicam melhora relevante nas medidas hepáticas e esplênicas, com redução da hepatoesplenomegalia. Os exames de imagem indicam melhora nos índices de transparência pulmonar e redução de escores que podem refletir fibrose pulmonar [25 a 30]. A difusão de CO₂, medida utilizada para avaliar a funcionalidade da interface pulmonar na troca gasosa, mostrou-se solidamente melhor em pacientes adultos e pediátricos, tendo melhorado em relação aos valores basais, o que se manteve ao longo do tempo de seguimento dos pacientes (estabilizando após melhora inicial ou seguindo numa curva de melhora). A função pulmonar melhorou do início até a semana 52 em 22% em comparação com 3% para placebo, de acordo com o estudo publicado por Wasserstein *et al* [29] em adultos com NPD tipo B. Melhorias na função pulmonar (em 33%) e reduções no volume do baço (em 49%) também foram mostradas em pacientes pediátricos (de 1 a 17 anos) com NPD tipo B [28, 29].

Como contraponto, porém, desfechos como tempo de sobrevida, mortalidade e aspectos consistentes de qualidade de vida, não foram avaliados. O tempo de seguimento mais longo relatado, nos artigos disponíveis, foi de 42 meses, o que não é desprezível, mas também pode ser insuficiente para refletir ganhos clínicos em termos de tempo de sobrevida ou mortalidade.

Os resultados encontrados podem ser considerados favoráveis à tecnologia, de uma forma geral, não havendo desacordo entre os estudos encontrados, ainda que seja conveniente ressaltar, o quão reduzido foi o número de estudos localizados. Há consistência nos achados, no entanto, existem limitações metodológicas relevantes, como já apontado anteriormente.

Há ainda, aspectos centrais, os quais limitam de forma significativa o potencial ganho com o uso da alfaolipudase, que são aspectos intrínsecos à tecnologia e à doença a qual ela se destina: a enzima recombinante não atravessa a barreira hematoencefálica e, portanto, é ineficaz contra as manifestações do SNC dos pacientes com ASMD, tanto que o registro da tecnologia em questão é para as manifestações não neurológicas.

As manifestações de SNC são o pilar central da chamada doença de Niemann-Pick do tipo A, cujo os acometidos apresentam um curso mais agressivo, com alta taxa de mortalidade precoce e expectativa média de vida de 3 anos [1,2]. Esses pacientes não têm benefício com a TRE, assim como aqueles com Niemann-Pick do tipo B que possuem quadro neurológico muito alterado. É importante compreender, portanto, que a tecnologia em questão não pode ser considerada uma terapia curativa para ASMD e a indicação para “necessidades não atendidas” persiste para esta doença, ainda que haja benefícios do tratamento analisado em morbidades associadas à doença.

Por fim, mas não menos importante, o custo deve vir a ser um fator limitante para o acesso a este medicamento. As enzimas recombinantes são medicamentos de alto custo, o que limita a acessibilidade a este tipo de tratamento em qualquer país do mundo.

A despeito das evidências apresentadas, para que ocorra a oferta desse medicamento no SUS, é necessária sua análise pela Conitec, conforme disposto

na Lei nº 12.401/2011, que alterou a Lei nº 8.080/1990.

Os relatórios de recomendação da Conitec levam em consideração as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, e, também, a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

6. REFERÊNCIAS

1. Schuchman EH, Desnick RJ. Niemann-Pick disease type A and B: acid sphingomyelinase deficiencies. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. 8th. 2001. pp. 3589–3610.
2. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017; 120: 27–33.
3. Niemann A. Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jahrb. Kinderheilkd*. 1914;79:1.
4. Pick L. Über die lipoidzellige splenohepatomegalie typus Niemann-Pick als stoffwechselerkrankung. *Med. Klin*. 1927;23:1483
5. McGovern MM, Avetisyan R, Sanson BJ, Lidove O. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017; 12:41. DOI 10.1186/s13023-017-0572-x
6. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, Hossain S. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics*. 2004;114:e672–e677.
7. Lidove O, Belmatoug N, Froissart R, Lavignef C, Durieug I, et al. Déficit en sphingomyélinase acide (maladie de Niemann-Pick B): une étude rétrospective multicentrique de 28 patients adultes. *La Revue de médecine interne*. 2017; 38: 291–299.
8. Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015; 29:237–47.
9. Kingma SD, Bodamer OA, Wijburg FA. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29:145–57.
10. Wasserstein MP, Aron A, Brodie SE, Simonaro C, Desnick RJ, et

al. Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. J Pediatr. 2006; 149(4):554-559. doi:10.1016/j.jpeds.2006.06.034

11. McGovern MM, Dionisi-Vici C, Giugliani R, Hwu P, Lidove O, et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. Genetics in Medicine. 2017; 19(9): 967-974.

12. Keam SJ. Olipudase Alfa: First approval. Drugs. 2022; 82: 941–947

13. MS. Conitec. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Niemann-Pick tipo C. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/20201218_diretriz_doenca_de_niemann-pick_tipo_c_isbn.pdf

14. European Medicines Agency. EPAR. Xenpozyme. Em https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/xenpozyme-epar-medicine-overview_en.pdf

15. ANVISA. Bula Xenpozyme®. Em file:///C:/Users/Samsung/Downloads/bula_1679584212704.pdf

16. PMDA. Report on the Deliberation Results. Em <https://www.pmda.go.jp/files/000247409.pdf>

17. FDA. Em <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-acid-sphingomyelinase-deficiency-rare-genetic-disease>

18. MHDA. <https://www.gov.uk/government/publications/orphan-registered-medicinal-products#full-publication-update-history>.

19. NICE Guidance: Olipudase alfa for treating acid sphingomyelinase deficiency (Niemann Pick disease type B and AB) - Awaiting development, ID3913. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10788>

20. SMC Advices on medicines. Disponível em:

<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/olipudase-alfa-xenpozyme-ultra-orphan-smc2560/>

21. Olipudasa alfa (Xenpozyme) para la deficiencia de esfingomielinasa ácida. Revisión evidencia de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) para el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM) Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°12. Disponible em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/12/1402184/informe-evaluacion-raem-12-olipudasa_alfa.pdf

22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADHT). Em <https://www.cadth.ca/>

23. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Em <https://pbac.pbs.gov.au/>

24. World Health Organization (WHO). Em <https://www.who.int/>

25. Diaz GA, Jones SA, Scarpa M, Mengel KE, Giugliani R, et al. One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. *Genetics in Medicine* (2021) 23:1543–1550; <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01156-3>.

26. Diaz GA, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Mengel E, et al. Long-term safety and clinical outcomes of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency: two-year results. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2022; 17:437. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02587-0>

27. McGovern MM, Wasserstein MP, Kirmse B, Duvall L, Schiano T, et al. Novel first-dose adverse drug reactions during a phase I trial of olipudase alfa (recombinant human acid sphingomyelinase) in adults with Niemann–Pick disease type B (acid sphingomyelinase deficiency). *Genetics in Medicine*. 2016; 18(1):34-40. doi:10.1038/gim.2015.24

28. Wasserstein MP, Diaz GA, Lachmann RH, Jouvin ME, Nandy I et

al. Olipudase alfa for treatment of acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): safety and efficacy in adults treated for 30 months. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018; 41:829–838 <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0123-6>

29. Wasserstein MP, Lachmannc RH, Holak C, Arash-Kaps M, Barbatto A, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results. *Genetics in Medicine*. 2022; 24: 1425–1436.

30. Thurberg BL, Diaz GA, Lachmannc RH, Schianob T, Wasserstein MP, et al. Long-term efficacy of olipudase alfa in adults with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): Further clearance of hepatic sphingomyelin is associated with additional improvements in pro- and anti-atherogenic lipid profiles after 42 months of treatment. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018; 41:829–838 <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0123-6>

6

APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados

Base de Dados	Estratégias de Busca	Data da busca	Resultados (n)
Clinicaltrials.gov	'Condition or Disease'- (Acid sphingomyelinase deficiency) OR (Niemann-Pick) OR (ASMD) 'Other terms'- (SAR-402665) OR (GZ-402665) OR (Olipudase) OR (Olipudase alfa) OR (olipudasa alfa)	20/02/2023	5 ensaios clínicos
Cortellis	Olipudase alfa	17/02/2023	6 ensaios clínicos (3 fase 2 e 3 fase 1)*
MEDLINE (via Pubmed)	((olipudase alfa) OR olipudase) AND ((acid sphingomyelinase deficiency) OR (acid sphingomyelinase deficiency) or (Niemann Pick))	20/02/2023	22 artigos
EMBASE	('olipudase alfa'/exp OR 'olipudase alfa' OR 'olipudase') AND ('acid sphingomyelinase deficiency'/exp OR 'acid sphingomyelinase deficiency' OR 'Niemann Pick')	28/02/2023	66 artigos
Cochrane Library	(olipudase alfa) OR (alfaolipudase) OR (olipudase) in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	28/02/2023	12 artigos

* Obs: as definições de fase explicitadas no site do Cortellis são: Fase 1= Inclui Fase 1, Fase 1a, Fase 1, Fase 1/2 (se número de incluídos é inferior a 100 ou não especificado), Fase 0; Fase 2=Inclui Fase 2, Fase 2a, Fase 2b, Fase 1/2 (se número de incluídos é de 100 ou mais), Fase 2/3 (se número de incluídos é inferior a 300 ou não especificado); Fase 3= Inclui Fase 3, Fase 3b, Fase 3a, Fase 2/3 (se número de incluídos é de 300 ou mais)

