



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica ABS N° 33 /2012

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: **galsulfase**.

Nome Comercial¹: **Naglazyme®**.

Sumário

| | |
|--|---|
| 1. O que é a galsulfase?..... | 2 |
| 2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade? | 2 |
| 3. Como é realizado o diagnóstico da doença mucopolissacaridose VI ou síndrome de Maroteaux-Lamy, e quais os exames necessários? | 2 |
| 4. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED? | 3 |
| 5. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica? | 3 |
| 6. Como a European Medicines Agency - EMA avalia o Medicamento? | 4 |
| 7. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento? | 4 |
| 8. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento? | 5 |
| 9. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento? | 5 |

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC N° 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 133/2003; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é a galsulfase?

A galsulfase é a substância ativa do medicamento com o nome comercial acima exposto. A galsulfase é uma cópia da enzima humana n-acetilgalactosamina-4-sulfatase que ajuda a degradar os glicosaminoglicanos (GAG), impedindo a sua acumulação nas células. Sua forma de apresentação é em solução injetável, frasco de 5 ml contendo 5 mg de galsulfase.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. O uso aprovado pela ANVISA é:

1. Tratamento de pacientes com mucopolissacaridose VI ou síndrome de Maroteaux-Lamy, doença causada pela falta de uma enzima denominada n-acetilgalactosamina-4-sulfatase, necessária à degradação de substâncias no organismo conhecidas como glicosaminoglicanos (GAG).

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. Como é realizado o diagnóstico da doença mucopolissacaridose VI ou síndrome de Maroteaux-Lamy, e quais os exames necessários?

Mucopolissacaridose está associada a níveis elevados de GAGs urinários. Existem exames laboratoriais que detectam níveis elevados de GAGs. A **quantificação dos GAGs totais ou de GAGs específicos**, como o sulfato de dermatan (o substrato acumulado predominante na MPS VI), fornece um **diagnóstico preliminar** e pode ser útil na **condução de ensaios de enzimáticos específicos**. Mesmo quando detecta níveis elevados de GAGs, a análise nem sempre pode determinar o tipo específico de MPS presente. Tampouco esses exames estão imunes aos problemas de resultados falso-positivos e falso-negativos^{2,3}.

Uma vez levantada a suspeita de MPS VI devido aos níveis elevados de GAGs urinários, o **ensaio enzimático fornece o diagnóstico definitivo**. Os ensaios enzimáticos **medem a atividade da enzima lisossômica específica em questão nos leucócitos do sangue periférico ou em cultura de fibroblastos**².

² Paterson DE, Harper G, Weston HJ, Mattingley J. Maroteaux-Lamy syndrome, mild form—MPS vi b. Br J Radiol. 1982;55:805-812.

³ Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. Em: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol 3. 8ª ed. Nova York, NY: McGraw-Hill; 2001:3421-3452.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Um resultado que mostre atividade anormalmente baixa da enzima **arilsulfatase B** e atividade normal das outras sulfatases de GAGs lisossômicos **confirma o diagnóstico**. É importante medir os níveis de atividade das outras sulfatases de GAGs junto com o da arilsulfatase B, a fim de distinguir a MPS VI da deficiência múltipla de sulfatases, doença também relacionada com o depósito lisossômico^{2,4}.

Outrossim, para a confirmação do diagnóstico de MPS VI, além da suspeita clínica, sugere-se a exigência de exames de **quantificação dos GAGs totais ou de GAGs específicos na urina** (como o sulfato de dermatan) e **ensaio enzimático** para a medição da atividade da enzima específica para a doença, que no caso é a **enzima arilsulfatase B** e atividade normal das outras sulfatases de GAGs lisossômicos.

4. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante informações na página eletrônica da ANVISA ⁵, o medicamento **não possui** preço registrado na CMED^{6,7}.

5. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Uma revisão sistemática conduzida por El Dib RP & Pastores GM 2009, nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, SCIELO, e LILACS, no qual incluiu dois estudos, devido à baixa qualidade dos ensaios disponíveis para inclusão, avaliou os seguintes critérios: Variáveis de resistência, tais como: distância percorrida em um teste de caminhada de 12 minutos, teste de subir escada de 3 minutos, mobilidade articular (ombro, cotovelo e joelho), aderência e força de pinça função articular, nível de excreção urinária de GAG e alterações laboratoriais. Os resultados obtidos foram: Após 24 semanas de terapêutica, os pacientes tratados com Naglazyme® revelaram uma melhoria no teste de distância percorrida em 12 minutos e no teste do número de escadas subidas, em comparação aos tratados com placebo. Os pacientes tratados com Naglazyme® também revelaram redução da excreção de glicosaminoglicano na urina, porém as importâncias clínicas sobre isso, não estão claras. Apenas pequenas melhorias na mobilidade articular do ombro e no tempo

⁴ Whitley CB. The mucopolysaccharidoses. In: Beighton P, ed. McKusick's Heritable Disorders of Connective Tissue. 5th ed. St Louis, Mo: Mosby; 1993:367-499.

⁵ ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

⁶ ANVISA. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/!ut/p/c/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAdzjIPjwqjCDyeMz388jPTdUvyl0wyDjxVAQA7-yfGA!1/71dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+mercado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03. Acesso em 14/05/2012.

⁷ ANVISA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 14/05/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

necessário para levantar e andar foram relatadas. Todavia, esta revisão foi limitada, devido à quantidade muito baixa de estudos incluídos. A descrição metodológica relatou métodos inadequados de randomização e alocação sigilosa, e havia limitação quanto ao cegamento. Além disso, os estudos incluídos não abordaram o mesmo grupo controle e por esta razão, a partilha de dados não foi possível. Esta revisão destaca a necessidade de pesquisa continuada sobre o uso da terapia de reposição enzimática para MPS VI ⁸.

6. Como a European Medicines Agency - EMA avalia o Medicamento?

- Registro em Circunstância Excepcional ⁹:

O medicamento Naglazyme® encontra-se **registrado em circunstância excepcional** na EMA. Segundo essa Agência, responsável pelo registro de medicamentos específicos em toda a União Europeia, os laboratórios farmacêuticos, quando do registro do medicamento foram:

“(...) incapazes de fornecer dados completos sobre a eficácia e a segurança do medicamento para o qual a autorização é solicitada, devido à raridade da condição a que se destina, o limitado conhecimento científico na área em causa, ou considerações éticas envolvidas na coleta desses dados.”

Segundo a EMA, uma das Agências de registro de medicamentos mais respeitadas do mundo, **trata-se de medicamento cuja segurança e eficácia ainda não foram cabalmente comprovadas**, razão pela qual o fabricante da medicação fica obrigado a monitorar, cuidadosamente, todos os pacientes que fazem uso do fármaco.

Portanto, ainda há dúvidas a respeito da completa segurança e eficácia dessa medicação. Todavia, a mesma foi registrada por se tratar de uma questão específica: raridade da doença e/ou limitado conhecimento científico e/ou considerações éticas envolvidas no caso.

7. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?

Para a análise dessa questão, foram considerados os países que têm sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, ou seja, universais, e que **NÃO RECOMENDARAM** a incorporação do medicamento Naglazyme®. Como no caso da Austrália¹⁰, que considera inaceitável o elevado custo-efetividade.

⁸ El Dib RP, Pastores GM. A systematic review of new advances in the management of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): focus on galsulfase. *Biologics*. 2009;3:459-68. Epub 2009 Oct 12.

⁹ EMA- European Medicines Agency. Naglazyme. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000640/human_med_000918.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124> Acesso em: 22/09/2011.

¹⁰ PBAC- Australian Government Department of Health and Ageing. Galsulfase-rch, solution concentrate for I.V. infusion, 5 mg in 5 mL, Naglazyme®, July 2007. Disponível em < <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-galsulfase-rch-july07>> Acesso em: 22/09/2011.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

8. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

De acordo com estudos relatados pela Agência Europeia do Medicamento, os efeitos secundários mais frequentes associados ao Naglazyme® (observados em mais de 1 em cada 10 doentes) foram dores de ouvidos, dispneia (dificuldade em respirar), dores abdominais (dores de barriga) e dor generalizada. Foram observadas reações à perfusão, definidas como reações adversas ocorridas durante as perfusões de Naglazyme®, em 30 (56%) dos 54 pacientes tratados com Naglazyme® em todos os estudos clínicos. Os sintomas mais frequentes destas reações à perfusão incluíram febre, arrepios/rigidez, erupção cutânea e urticária, embora tenham também sido notificados hipotensão, náuseas, vômitos, dispneia, broncospasmo, dor retrosternal, dor abdominal, cefaléia, mal-estar, dificuldades respiratórias, edema angioneurótico e dores nas articulações.

9. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Tratamento e Manejo¹¹

Dieta

Não existe evidência científica de que dietas específicas tenham efeitos positivos na MPS VI. Alguns pais, entretanto, referem que problemas como excesso de muco, diarreia ou hiperatividade podem aliviar com a **redução da ingestão de leite, de derivados do leite e açúcar e de alimentos com muitos aditivos e corantes**. Para que isto seja feito, é aconselhável a consulta prévia com um nutricionista, pois a nova dieta deve ser adequada à idade e conter todos os nutrientes essenciais para o crescimento e desenvolvimento. É importante notar que não existe uma dieta que previna o acúmulo de GAGs, pois eles são, na verdade, produzidos pelo próprio corpo.

Fisioterapia

A rigidez de articulações (juntas) é uma característica comum da MPS VI que causa limitação da movimentação articular. Exercícios que trabalhem com o espectro de movimento (extensão e flexão passivas dos membros) podem trazer alguns benefícios na preservação da função das juntas e **devem ser iniciados precocemente**. Exercícios que causem dor devem ser evitados. Se uma limitação significativa já existe, não se conseguirá aumentar o espectro do movimento, mas uma limitação maior poderá ser minimizada. Os indivíduos com MPS VI devem ser ativos, pois isto auxilia na manutenção da função das articulações e da sua saúde em geral. O médico e o fisioterapeuta podem sugerir maneiras de se conseguir isto

¹¹ Mucopolissacaridose VI. *Síndrome de Maroteaux-Lamy*. Material elaborado pela Equipe de Mucopolissacaridoses do SGM-HCPA, adaptado (com autorização) do original em inglês produzido pela MPS Society (EUA). Disponível em: <http://www.redempsbrasil.ufrgs.br/sobre/CarilhaMPSVI.pdf>. Acesso em: 06/11/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

através de uma combinação de atividades diárias e exercícios passivos que trabalhem com o espectro de movimento.

A reabilitação física é prevista no âmbito do SUS, conforme Portaria nº 793, de 24 de abril de 2012¹², que Institui a Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Educação

As crianças com MPS VI costumam ter inteligência normal não necessitando, portanto, de escolas especiais.

Transplante de Medula Óssea (TMO)

Poucos pacientes com MPS VI realizaram TMO, e os resultados são controversos. Algumas crianças com MPS VI se beneficiaram do TMO. O transplante de medula óssea é um procedimento realizado no âmbito do SUS¹³, com financiamento integral. Os diversos tipos de transplante de medula óssea realizados pelo SUS podem ser consultado na tabela SIGTAP disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/publicados/consultar> .

Salienta-se que a União, os Estados e os Municípios são os gestores do SUS com responsabilidade, competência e legitimidade para orientar e organizar as políticas de saúde pública brasileiras, pautadas pelos princípios da universalidade, integralidade e equidade. Por meio dessas políticas são disponibilizados procedimentos, medicamentos e outros insumos importantes, visando o tratamento e a redução das principais doenças e agravos da população brasileira. **Tais procedimentos, incluindo os medicamentos, são padronizados mediante análises técnico-científicas a partir das melhores evidências disponíveis e acompanhadas por estudos de impacto financeiro para o Sistema público de saúde brasileiro. Esse processo é fundamental para a disponibilização de medicamentos eficazes, seguros e com uma relação custo-benefício adequada.** Porém, acima de qualquer mérito, o Ministério da Saúde visa, sempre, o fornecimento de procedimentos em saúde que sejam **eficazes e seguros**, ou seja, procedimentos que proporcione a formação, proteção e recuperação da saúde da população, estabelecidos pelo artigo 196 da Constituição brasileira.

Outras considerações: A MPS VI faz parte de um grupo de doenças para as quais não há cura. Como essa doença é rara, os pacientes que estão usando o medicamento, automaticamente, estão fazendo parte do estudo clínico. Portanto, pode-se concluir que o registro de um medicamento órfão não significa que o mesmo seja eficaz e seguro. Essa resposta vai ser obtida empiricamente durante o tratamento de algumas pessoas em diferentes centros e países.

¹² Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0793_24_04_2012.html. Acesso em: 06/11/2012.

¹³ Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/publicados/consultar>. Acesso em: 06/11/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

As doenças raras, como as MPS, são caracterizadas pelo número reduzido de pessoas (baixa prevalência) e pelo desconhecimento da sua evolução clínica, prognóstico e formas de tratamento. Mesmo em se tratando de doença rara com poucas informações sobre a efetividade das ações terapêuticas, o Sistema Único de Saúde, como evidenciado acima, está se organizando para disponibilizar a assistência aos pacientes. Além disso, vai estimular o desenvolvimento de estudos para contribuir com o conhecimento nesta área.

Cumprе informar que de acordo com CONSULTA PÚBLICA Nº 07, de 10 de abril de 2013, o SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE torna público, nos termos do art. 34, inciso II, c/c art. 59 do Decreto no 4.176, de 28 de março de 2002, na forma dos anexos os textos “Normas para Habilitação de Serviços de Atenção Especializada e Centros de Referência em Doenças Raras no Sistema Único de Saúde” e “Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde- SUS”. Os textos em apreço encontram-se disponíveis nos endereços eletrônicos <http://www.saude.gov.br/consultapublica> e www.saude.gov.br/sas.

Com o desenvolvimento e implementação da Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doenças Raras novos eixos de DR poderão ser criados, à medida que seja verificada sua necessidade, a partir do monitoramento e avaliação pelo Ministério da Saúde, gestores estaduais e municipais.

A Diretriz para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS reconhece a importância dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento/terapêutica, inclusive medicamentoso, de determinada DR e a melhoria da qualidade da atenção prestada aos pacientes com Doenças Raras.

Para contemplar o apoio diagnóstico específico na Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doenças Raras, novos procedimentos foram elencados na Diretriz supracitada e serão incorporados no âmbito do SUS, a depender do parecer da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC).

Dando prosseguimento à efetiva implementação dessa Política Pública, o Ministério da Saúde – MS, por meio da **Portaria SCTIE/MS nº 5, de 30 de janeiro de 2014**, tornou pública a decisão de incorporar a avaliação diagnóstica, procedimentos laboratoriais e aconselhamento genético para doenças raras, observando as diretrizes estruturais, organizacionais e operacionais da política nacional de atenção integral às pessoas com doenças raras na rede de atenção à saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ademais, a PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014 institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio.