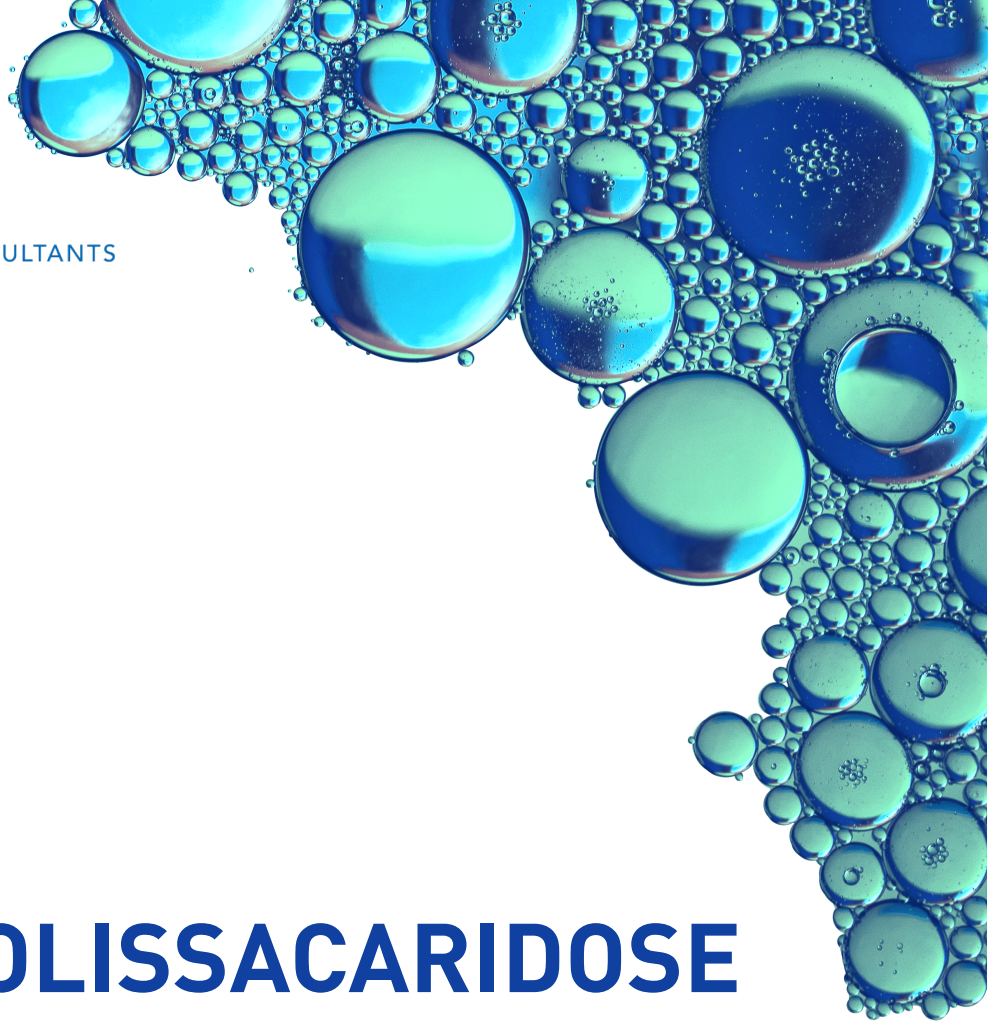




LATM
LIFE SCIENCES CONSULTANTS



MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO II (MPS II) NA AMÉRICA LATINA

O caso do Brasil

Miguel Duarte Ferreira – Executive Director, LatM – Life Science Consultants
Antoine Daher – Presidente da Casa Hunter e da Febrararas
Marco Domingues, PhD – Consultant, LatM – Life Science Consultants

Publicado no Jornal Brasileiro de Auditoria em Saúde, JBAS (2021), Nº 2

Preparado por
LatM - Life Science Consultants com foco na America Latina.

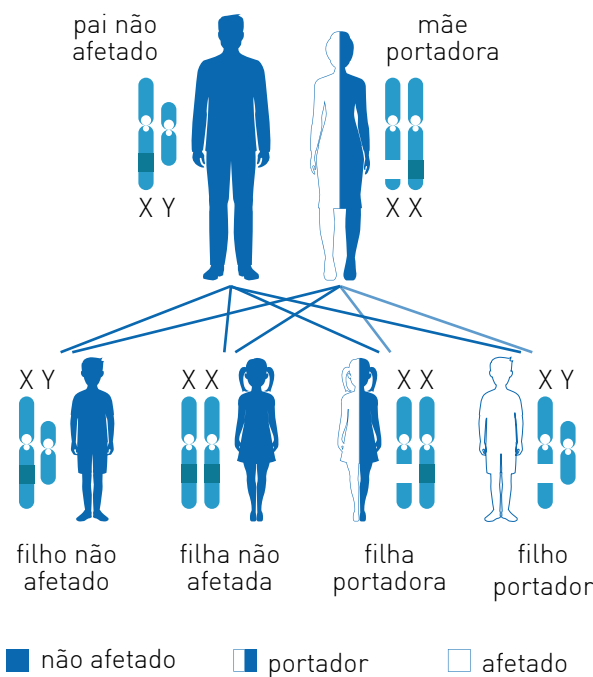
ÍNDICE

Introdução	02
Capítulo 1 O Cenário na América Latina	03
1.1 The value of Clinical Trials in Latin America	04
1.2 O Brasil como uma referência informal na América Latina	04
1.2.1 Diagnóstico e acesso terapêutico	04
1.2.2 Políticas de saúde sobre doenças raras	05
1.2.3 Defesa dos pacientes	05
Capítulo 2 Implementação de possíveis soluções	06
2.1 Conscientização sobre doenças para estudantes de medicina e residentes	06
2.2 Conscientização sobre a doença para pediatras e geneticistas	06
2.3 Conscientização das associações de pacientes	07
2.4 Orientação médica para ferramentas de diagnóstico e reembolso pelo Ministério da Saúde	07
2.5 Melhor acesso aos diagnósticos	07
2.6 Novos centros de tratamento	08
2.7 Aumentar a conscientização dos gestores de saúde	08
2.8 Promoção de outros modelos de acesso ao tratamento	08
Conclusões	09
Referências	10

Introdução

Mucopolissacaridose (MPS) são doenças genéticas causadas por deficiências específicas de enzimas lisossômicas, levando ao acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs) - longas cadeias de açúcares (carboidratos) - na matriz extracelular e nas células. O aumento dos depósitos de GAGs acaba comprometendo os tecidos e causando mau funcionamento dos órgãos (Khan et al. , 2017). Atualmente, a MPS é uma doença categorizada em sete tipos clínicos (e numerosos subtipos) de acordo com a enzima lisossômica específica afetada, levando a fenótipos variáveis, gravidade e padrões de progressão entre os tipos de MPS (Neufeld & Muenzer, 2001). Neste artigo de opinião, uma visão da paisagem do MPS tipo II na América Latina, com ênfase no Brasil, será abordada.

Herança recessiva ligada ao X



O MPS tipo II (também chamado de síndrome de Hunter) é causado pela falta da enzima iduronatase 2-sulfatase. Este tipo clínico é o único distúrbio MPS no qual a mãe sozinha pode passar o gene defeituoso para um filho, o chamado alelo recessivo ligado ao cromossomo X (Figura 1). A doença é quase exclusivamente encontrada em homens jovens (Khan et al. , 2017).

Os fenótipos neuronopáticos são mais prevalentes que os não neuronopáticos, de tal forma que cerca de 2/3 dos pacientes com MPS tipo II têm neurodegeneração. Este declínio envolve perda de QI e regressão de habilidades e, em alguns tipos, intensa anormalidade comportamental que afeta a vida dos pacientes, assim como de seus familiares (Barone et al., 2018).

Capítulo 1

O Cenário na América Latina

Na América Latina, a situação da MPS tipo II é diferente dos EUA. A incidência na América Latina varia de 0,69 a 1,19 casos em 100.000 nascidos vivos (Giugliani et al. , 2014). Além disso, a conscientização na América Latina para esta doença é baixa e o manejo do paciente, assim como o diagnóstico precoce, ainda são grandes desafios na região. Atualmente, o Brasil é uma referência na região devido a sua crescente experiência em lidar com o distúrbio. Entretanto, todos os países da América Latina ainda enfrentam necessidades não atendidas devido à ausência de um tratamento eficaz para a progressão da doença neurodegenerativa e outros obstáculos para lidar com a doença. No Brasil, o MPS tipo II é o tipo clínico mais comum, respondendo por aproximadamente 30-40% dos distúrbios MPS (Khan et al. , 2017). De 2000 até 2020, houve cerca de 400 pacientes diagnosticados no Brasil, com uma incidência de 10-15 por ano. Enquanto na Colômbia o MPS tipo II também é o mais frequente dos distúrbios de MPS, na Argentina e no México não é este o caso. No último caso, a MPS tipo IV é a mais comum. Enquanto a maioria dos casos de MPS tipo II é conhecida no Brasil, em outros países da América Latina isso não acontece. O professor Roberto Giugliani mencionou que no Peru *"muitos casos podem permanecer sem diagnóstico"*, enquanto no Chile *"há uma falta de laboratórios especializados para realizar os testes diagnósticos específicos"* e na Colômbia *"os testes genéticos estão disponíveis, mas não são geralmente acessíveis"*. O mesmo HCP mencionou que o Brasil é uma referência informal no diagnóstico do MPS tipo II na região, afirmando que *"alguns países da América Latina enviam ao Brasil amostras de pacientes para que sejam realizados testes diagnósticos"*. Embora o diagnóstico do distúrbio MPS tipo II seja um grande problema para a maioria dos países da América Latina, há outras necessidades não atendidas.

Em relação ao tratamento MPS tipo II, embora o Ministro da Saúde brasileiro tenha começado a reembolsar o tratamento disponível em janeiro de 2019 (a decisão da CONITEC foi publicada em dezembro de 2017), a maioria dos países da América Latina ainda não tem acesso a ele. Entretanto, o tratamento disponível oferece um benefício terapêutico limitado, já que uma grande proporção dos pacientes apresenta o fenótipo neuronopático que não é abordado por esta opção terapêutica. Além disso, o paciente precisa ser acompanhado por uma equipe multidisciplinar. A respeito deste tópico, o professor Roberto Giugliani mencionou que *"o tratamento no Brasil é geralmente coordenado pelo geneticista, mas os pacientes passam por um envolvimento de múltiplos órgãos e necessitam de uma equipe multidisciplinar composta por neurologista, cardiologista, pneumologista, cirurgião ortopédico, fisioterapeuta e outros profissionais especializados em saúde"*.

1.1 O valor dos Ensaios Clínicos na América Latina

A implementação de Ensaios Clínicos na América Latina é particularmente importante não apenas para o desenvolvimento da capacidade interna e melhoria do conhecimento pelos especialistas do país, mas também para atrair investimentos locais e oferecer aos pacientes um acesso antecipado a abordagens inovadoras para enfrentar a progressão da doença MPS tipo II.

O caminho de acesso para os países da América Latina é muito longo, de modo que os pacientes geralmente vão ao Tribunal para solicitar o acesso ao tratamento. No Brasil, a situação só mudou em 2019, quando o governo começou a entregar o tratamento MPS tipo II gratuitamente aos pacientes.

Um novo tratamento de pesquisa para MPS tipo II começou no Brasil há 3 anos. Através desta pesquisa, os pacientes puderam ter acesso a um tratamento inovador, levando aos clínicos uma solução para uma necessidade não atendida.

"Este novo produto em desenvolvimento demonstrou uma enorme diferença para os pacientes, uma vez que está tratando tanto de sintomas somáticos quanto neurocognitivos. Os pacientes que não dormem bem e que não conseguem sentar-se à mesa para uma refeição ou perderam a capacidade de falar, após mais de 2 anos sob o ensaio clínico, podem dormir melhor, sentar-se à mesa de um restaurante para comer, compreender os comandos simples dos pais e também começaram a falar". O Sr. Daher também disse: *"As pessoas que não compreendem o impacto da doença para os pacientes e famílias, não podem imaginar a melhoria que nossos pacientes e famílias conseguiram com este novo produto".*

A participação de outros países latino-americanos em ensaios clínicos ampliaria o acesso a novos e notáveis tratamentos para a doença, especialmente em populações de baixa renda e com acesso limitado a tratamentos de saúde.

1.2 O Brasil como uma referência informal na América Latina

O manejo da doença MPS tipo II é uma questão excepcionalmente importante para os pacientes. Devido à significativa experiência em lidar com esta doença, o Brasil se tornou uma referência na América Latina.

1.2.1 Diagnóstico e acesso terapêutico

A presença de centros de referência para diagnóstico e a alta experiência em lidar com a doença incentiva vários países da América Latina a enviarem seus pacientes ao Brasil para realizar testes diagnósticos para MPS tipo II.

Além disso, no portfólio disponível para combater a doença, o Brasil possui a terapia de substituição enzimática a oferecer a esses pacientes. Com relação à conscientização da saúde para a doença, foi criado o Comitê Interministerial de Doenças Raras. O comitê trabalhará para desenvolver políticas que resultem em uma melhor qualidade de vida para as pessoas com doenças raras. Também formulará estratégias para a coleta, processamento, sistematização e disseminação de informações sobre essas doenças, além de incentivar a rede de centros especializados, hospitais de referência e outros locais de atendimento para pessoas com doenças raras na rede pública.

1.2.2 Políticas de saúde sobre doenças raras

Uma das razões do cenário favorável brasileiro para lidar com a doença MPS tipo II vem do engajamento político no desenvolvimento de novas ferramentas para doenças raras.

O esforço legislativo foi colocado sobre doenças raras através da portaria publicada - Portaria 199 (Brasil, 2014) e pela ANVISA (agência regulatória brasileira) e CONEP (Comissão de Ética em Pesquisa), priorizando a pesquisa em doenças raras.

Este panorama legislativo favorável às doenças raras promoveu a incorporação da terapia de reposição enzimática para a doença MPS tipo II no sistema público de saúde em 2017 (CONITEC, 2017). Além disso, a ANVISA registrou terapias genéticas avançadas em dezembro de 2018, que define os procedimentos e os requisitos regulamentares para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil. Este é um passo além que permite aos pacientes ter acesso a outras terapias avançadas para MPS tipo II, que estão em desenvolvimento.

No Brasil, o MPS não faz parte do teste de triagem de recém-nascidos, reembolsado pelo governo. A incorporação da doença no teste aceleraria o acesso ao tratamento e 2/3 dos pacientes diagnosticados poderiam evitar um dano neurodegenerativo, uma consequência observada em casos graves.

Esta situação pode ser melhorada no Brasil se a Lei 14.154/2021 (LP 5043/2020), aprovada pelo Governo Federal em 26 de junho de 2021, for realmente implementada para incluir várias doenças genéticas, como o MPS. Isto permitirá um acesso mais rápido ao tratamento após o diagnóstico, evitando danos neurológicos irreversíveis e mortes prematuras.

1.2.3 Defesa dos pacientes

A Casa Hunter, como uma fundação sem fins lucrativos, desempenha um papel fundamental na MPS tipo II pela cooperação entre profissionais de saúde e famílias no cenário brasileiro da MPS tipo II, bem como sua influência nas políticas públicas relativas à doença. Através de seus fundos angariados, a Casa Hunter está desenvolvendo uma terapia genética segura para MPS tipo II, assim como está construindo a "Casa dos Raros" em parceria com o IGPT (Instituto de Genética para todos) e o Professor Roberto Giugliani. Este é o primeiro instituto na América Latina especializado no tratamento multidisciplinar dos pacientes com doenças raras do SUS ou do setor privado.

Além disso, com a implementação do Projeto Hunter Day em vários hospitais de diferentes estados, a Casa Hunter auxilia famílias e pacientes com uma equipe multidisciplinar levantando a importância de uma abordagem multidisciplinar para o tratamento.

Embora o Brasil seja uma referência na América Latina para o MPS tipo II, há necessidades ainda não atendidas. O Presidente da Casa Hunter e Febrararas, Sr. Antoine Daher, mencionou a falta de apoio às famílias e aos pacientes: "a carga familiar é muito pesada. Há uma necessidade de infusões semanais em centros especializados para o tratamento". Para aqueles que vivem longe dos centros de tratamento especializados, a logística traz um enorme impacto financeiro para as famílias".

Em geral, a experiência sobre a doença e os tratamentos disponíveis fazem do Brasil uma referência na América Latina para o manejo da doença MPS tipo II.

Capítulo 2

Implementação de possíveis soluções

No contexto das doenças raras, a implementação de soluções possíveis raramente é um exercício simples e imediato.

Isto está associado ao desafio associado de tentar projetar e implementar tais soluções em um país como o Brasil, com uma escala geográfica quase continental, um contexto econômico e social sob grande pressão, um sistema de saúde com capacidades limitadas para responder a pacientes com doenças raras e suas famílias, e um acesso sub-ótimo a tratamentos inovadores.

É com base nestas realidades que procuramos apresentar abaixo um conjunto de alternativas que, individualmente ou, idealmente, em combinação, podem ser implementadas para melhorar a resposta ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com MPS tipo II, e suas famílias.

2.1 Conscientização sobre doenças para estudantes de medicina e residentes

Durante o período universitário, os estudantes que frequentam cursos de medicina no Brasil só têm aulas de genética médica durante algumas semanas, geralmente no início do curso. Tal fato limita fortemente sua capacidade de obter uma educação e treinamento completos relacionados a doenças raras e distúrbios genéticos, o que provavelmente prejudicará sua capacidade de identificar ou diagnosticar um paciente.

Investir para melhorar a educação médica, ou pelo menos aumentar a conscientização sobre doenças raras dentro desta população-chave, pode fazer progressos e diminuir a média de 5 anos para os pacientes com doenças raras serem diagnosticados. Com a melhoria no treinamento dos médicos, especialmente nos cuidados primários, os pacientes e as famílias lucrarão porque começarão a ter acesso aos tratamentos necessários mais cedo, uma vez que o diagnóstico é feito em tempo hábil e, espera-se, melhorar sua qualidade de vida.

2.2 Conscientização sobre a doença para pediatras e geneticistas

Embora haja esforços na educação médica para doenças raras, ainda há espaço para desenvolver a conscientização sobre as especialidades que administram a MPS tipo II, ou seja, pediatras e geneticistas.

No Brasil, a maioria dos pacientes estão localizados fora das principais cidades, o que exige melhorias adicionais na educação e apoio médico para usar e adotar novos tratamentos; informações científicas e clínicas atualizadas sobre doenças raras.

2.3 Conscientização das associações de pacientes

Uma grande parte do trabalho de atualização dos médicos para MPS tipo II é realizada pela indústria farmacêutica. Como representante da população que sofre da doença, as associações de pacientes precisam estar envolvidas na educação e devoção para aumentar a conscientização dos pediatras e geneticistas sobre o problema.

2.4 Orientação médica para ferramentas de diagnóstico e reembolso pelo Ministério da Saúde

No Brasil, os médicos geralmente não têm as ferramentas disponíveis para realizar a investigação diagnóstica. Com frequência, cabe à indústria apoiar o diagnóstico do MPS tipo II. Neste sentido, há a necessidade de apoiar e educar os médicos sobre ferramentas e procedimentos de diagnóstico, bem como sobre como conduzi-los.

Os médicos também devem estar cientes da lista de testes e procedimentos já cobertos pelo governo e de como acessá-la, cumprindo todos os requisitos para proporcionar o acesso aos pacientes.

2.5 Melhor acesso aos diagnósticos

Cerca de 2/3 dos pacientes com MPS tipo II no Brasil sofrem de deficiências neurológicas progressivas. Devido a isso, há a necessidade de um procedimento melhor e mais rápido de diagnóstico da doença, permitindo-lhes ter acesso ao tratamento nos estágios iniciais, para controlar a progressão da doença.

A Lei 14.154/21 mencionada acima para a incorporação do MPS tipo II nos testes de triagem de recém-nascidos está definida para ajudar, mas pode não ser suficiente ou vir a tempo para muitos pacientes novos.

Infelizmente, a Lei não estabeleceu um prazo para a implementação de cada etapa da triagem de recém-nascidos em expansão e, considerando que o MPS foi classificado na 3ª etapa, não está claro, quando o governo o incluirá na política nacional de triagem de recém-nascidos. Entretanto, como já mencionado, o diagnóstico do MPS II pelo teste de triagem de recém-nascidos, combinado com tratamentos eficazes, pode evitar danos neurológicos irreversíveis e mortes prematuras.

Por este motivo, é extremamente importante que grupos de pacientes e sociedades médicas, KOLs, membros do Congresso e muitos outros exijam uma rápida implementação de todos os testes de triagem de recém-nascidos, para evitar danos irreversíveis aos pacientes de doenças raras e suas famílias.

2.6 Novos centros de tratamento

Há necessidade da criação de novos Centros de Referência no Brasil para gerenciar as Doenças Raras de acordo com as áreas geográficas mais prevalentes. Estes centros precisam ter equipes multidisciplinares para acessar diferentes características da progressão da doença. Os centros existentes são escassos e estão localizados distantes de muitos pacientes com a doença, impactando negativamente os pacientes e as famílias ao aumentar sua carga. (Interfarma, 2021).

2.7 Aumentar a conscientização dos gestores de saúde

Devido ao baixo número de pacientes inscritos em estudos de doenças raras, é difícil obter significância estatística nos ensaios clínicos.

Entretanto, outros resultados de ensaios clínicos devem estar disponíveis para a tomada de decisão sobre a aprovação do tratamento e o processo de avaliação de tecnologia em saúde (HTA). Talvez, eles deveriam ter uma visão dos desfechos/dados substitutos na progressão do paciente com base, por exemplo, na concentração de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR), plasma ou urina. A literatura médica demonstra claramente a correlação entre a redução das concentrações de biomarcadores (substratos) com a estabilização ou melhoria dos parâmetros clínicos capturados por avaliações neurocognitivas em série [D'Avanzo et al., 2020].

2.8 Promoção de outros modelos de acesso ao tratamento

A maioria dos pacientes (aproximadamente 75%) está dentro do sistema público de saúde, enquanto os restantes fazem parte do sistema privado. Entretanto, ambos os sistemas contribuem para quase a mesma quantia do produto interno bruto (PIB) na saúde brasileira.

Em termos de aprovação de tratamento, as doenças raras são cobertas principalmente pelo sistema público. Então, novos modelos, especialmente em doenças raras, tais como compartilhamento de riscos, QALY, MCDA (multi critérios para análise de decisão) e muitos outros já implementados em outros países, devem ser incorporados ao sistema público de saúde. Isto pode causar menos obstáculos para melhores tratamentos e eventualmente desencadear menos impacto nos sistemas de saúde.

Conclusões

O cenário no manejo da doença MPS tipo II no Brasil está em um estágio melhor quando comparado a outros países da América Latina. Entretanto, devido ao crescente número de pacientes, ao tamanho do país e aos novos tratamentos em processo de registro para atender a uma necessidade não atendida da doença, há muito o que fazer, como explicado.

O maior obstáculo à prevenção, diagnóstico e tratamento de uma doença rara é a falta de, ou o conhecimento limitado. O conhecimento científico é urgentemente necessário para compreender as causas e outros mecanismos que resultarão em atrasos no diagnóstico e tratamento inadequado, seja terapia medicamentosa ou outros cuidados médicos.

Os pacientes vão frequentemente a hospitais e serviços públicos durante todo seu período não diagnosticado (uma média de 5-8 anos) para tratar várias morbidades e problemas relacionados aos sintomas da MPS.

Entretanto, devido à falta de treinamento médico especializado, não há investigação histórica para entender a causa dos problemas recorrentes desses pacientes. Além disso, é o sistema público de saúde que lida com a maioria dos pacientes que sofrem de doenças raras. No entanto, as políticas públicas não acompanham o ritmo das inovações de tratamento.

Para contornar o problema nos sistemas públicos de saúde ao lidar com doenças raras, há uma necessidade de conscientizar os médicos de cuidados primários e outros profissionais multidisciplinares para reconhecer que um paciente específico pode ter uma doença rara. Depois disso, o paciente precisa ser encaminhado a um centro de referência, onde haverá especialistas para fornecer o diagnóstico e tratamento adequados.

Com relação ao acesso a novas tecnologias para o manejo de doenças raras, o Ministro da Saúde deve alterar a lei atual para permitir a implementação de novos modelos de acesso ao mercado que, com certeza, apoiarão o país a incluir novos diagnósticos e tratamentos nos estágios iniciais de progressão da doença.

A gestão de doenças raras é complexa e tem um custo elevado para o governo. Usando outros países como referência, a indústria farmacêutica precisa ser um dos principais atores na tomada de decisões, como parte da solução, e isto pode melhorar os resultados, abordando as necessidades médicas não atendidas.

Também é importante mencionar que no Brasil a decisão deve fazer parte de um grupo multitarefa composto pelo governo, pacientes, sociedades médicas, especialistas-chave, Academia e indústria farmacêutica, uma vez juntos eles podem encontrar uma solução melhor para os pacientes e para o país.

Referências

Barone R, Pellico A, Pittalà A, Gasperini S. Neurobehavioral phenotypes of neuronopathic mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018; 44 (2): 121.

Brazil. Ministério da Saúde. Portaria 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. Brasília, DF. Available at http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html. Last accessed on 21 November 2021.

CONITEC. Idursulfase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo II. Julho de 2017. Available at http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relat%C3%B3rio_idursulfase_MPSII_CP.pdf. Last accessed on 21 November 2021.

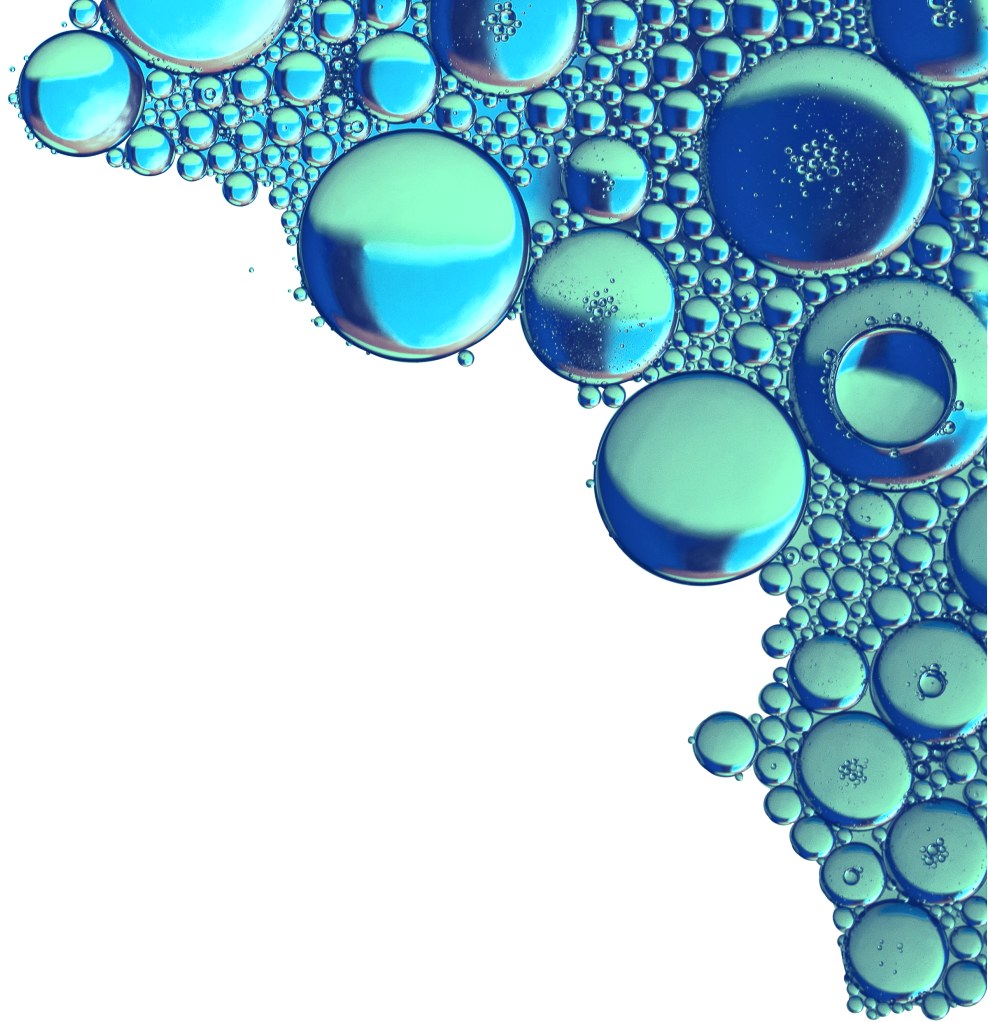
D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type II: One Hundred Years of Research, Diagnosis, and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (4): 1258.

Giugliani R, Villarreal MLS, Valdez CAA, Hawilou AM, Guelbert N, Garzón LNC, Martins AM, Acosta A, Cabello JF, Lemes A, Santos MLSF, Amartino H. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. *Genet Mol Biol* 2014; 37 (2): 315–29.

Interfarma. Avanços e desafios na implementação da Portaria GM/MS nº 199/2014 no Sistema Único de Saúde. 28 de Janeiro de 2021. Available at <https://www.interfarma.org.br/app/uploads/2021/04/avancos-e-desafios-sus.pdf>. Last Accessed on 21 November 2021

Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, Mason RW, Giugliani R, Suzuki Y, Orii KE, Orii T, Tomatsu S. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017; 121(3): 227–40.

Neufeld EU, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, ed. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-52.



Para saber mais sobre este tema:
[http://latam.bio/Miguel Ferreira](http://latam.bio/Miguel_Ferreira)
miguelferreira@latam.bio