

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

junho/2022

Alfa-*l*glicosidase para tratamento da doença de Pompe de início tardio

Brasília - DF

2022

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em

Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação

em Saúde Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em

Saúde Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 –

Brasília/DF Tel.: (61) 3315-

3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

VERSÃO PRELIMINAR

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	16
Quadro 2. Preço proposto para incorporação e preço máximo de venda ao governo (PMVG).....	17
Quadro 3. Elementos da pergunta PICOTS elaborada pelo demandante.....	18
Quadro 4. Questão de pesquisa proposta pelo NATS.....	20
Quadro 5. Estudos incluídos pelo demandante e excluídos pelo NATS.....	23
Quadro 6. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas – AMSTAR 2 ⁹⁵	40
Quadro 7. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados com a ferramenta RoB 2.0 pa equipe do NATS.....	41
Quadro 8. Avaliação do risco de viés do estudo de coorte com grupo comparador (Gungor et al, 2013) - ferramenta Newcastle Ottawwa Scale.....	42
Quadro 9. Avaliação do risco de viés dos estudos clínicos não randomizados e observacionais sem grupo comparador.....	42
Quadro 10. Avaliação da certeza das evidências realizada pelos pareceristas do NATS.....	46
Quadro 11. Características do estudo de custo-efetividade elaborado pelo demandante.....	48
Quadro 12. Custos estimados por ciclo de Markov, de acordo com estado de saúde.....	51
Quadro 13. Razão de custo efetividade incremental (RCEI) do estudo de custo-efetividade replicado pelo demandante.....	52
Quadro 14. Razão de custo efetividade incremental (RCEI) dos estudos de custo-efetividade relativos às três submissões.....	53
Quadro 15. Características do estudo de custo-utilidade elaborado pelo demandante.....	54
Quadro 16. Características do estudo de custo-utilidade elaborado pelo demandante.....	58
Quadro 17. Custos estimados por ciclo de Markov, de acordo com estado de saúde.....	59
Quadro 18. Resultados de custo-utilidade e de custo efetividade para o caso base – Modelo 2.....	59
Quadro 19. Medicamentos potenciais para o tratamento da doença de Pompe de início tardio.....	74

TABELAS

Tabela 1. Estratégia de busca conduzida pelo NATS.....	21
Tabela 2. Características das revisões sistemáticas incluídas pelo NATS.....	25
Tabela 3. Principais características dos estudos incluídos pelo NATS.....	28
Tabela 4. Principais características dos pacientes dos estudos primários incluídos pelo NATS.....	30
Tabela 5. Probabilidades anuais de mortalidade para a população geral brasileira e pacientes com doença de Pompe, com e sem terapia de reposição enzimática (modelo 2).....	56
Tabela 6. Estimativa populacional para doença de Pompe (Brasil: 2018-2026).....	66
Tabela 7. População com doença de Pompe de início tardio - 12 meses a 18 anos (cenário alternativo somente).....	67
Tabela 8. População com doença de Pompe de início tardio - acima de 18 anos (cenário alternativo somente).....	67
Tabela 9. Estimativa de custo com pacientes com doença de Pompe no cenário atual.....	68
Tabela 10. Estimativa de custo com pacientes com doença de Pompe no cenário alternativo.....	68
Tabela 11. Impacto orçamentário (2022-2026).....	69
Tabela 12. Dosagem e custo anual de tratamento por paciente.....	71
Tabela 13. Estimativa da população com doença de Pompe de início tardio no Brasil – Cenários 1 e 2.....	71
Tabela 14. Resultado do impacto orçamentário da incorporação da alfa- <i>glucosidase</i> – Cenário 1.....	72
Tabela 15. Resultado do impacto orçamentário da incorporação da alfa- <i>glucosidase</i> – Cenário 2.....	72

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de resultados da busca e elegibilidade de estudos conduzida pelo NATS.	22
Figura 2. Avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE conduzida pelo demandante	44
Figura 3. Estrutura do modelo apresentado pela CONITEC em outubro de 2019 e replicado pelo demandante.....	50
Figura 4. Curvas de sobrevida para pacientes com doença de Pompe de início tardio tratados com alfa- alglicosidase (TRE) e cuidados de suporte.	50
Figura 5. Curvas de perda de função motora para pacientes com DP tardia tratados com a terapia de reposição enzimática (TRE) e cuidado suporte.	51
Figura 6. Estrutura do modelo complementar elaborado pelo demandante	55
Figura 7. Sobrevida estimada pelo modelo 2 para o caso base.	58
Figura 8. Diagrama de tornado - análise de sensibilidade determinística univariada (modelo 2 – custo por ano de vida ganho).....	60
Figura 9. Diagrama de tornado - análise de sensibilidade determinística univariada (modelo 2 – custo por anos de vida ajustados para qualidade).	60
Figura 10. Plano de custo-efetividade incremental (modelo 2 – custo por ano de vida ganho).	61
Figura 11. Plano de custo-utilidade incremental (modelo 2 – custo por AVAQ ganho).	62

VERSÃO PRELIMINAR

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	9
4.	INTRODUÇÃO	12
4.1	<i>Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença</i>	12
4.2	<i>Tratamento recomendado</i>	13
4.3	<i>Recomendações anteriores da Conitec</i>	14
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	16
5.1	<i>Preço proposto para incorporação e o praticado no Brasil</i>	17
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	18
6.1	<i>Evidências apresentadas pelo demandante</i>	18
6.2	<i>Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS</i>	20
6.3	<i>Detalhamento sobre os estudos incluídos pelo NATS</i>	23
6.3.1	<i>Efeitos desejáveis da tecnologia</i>	34
6.3.2	<i>Efeitos indesejáveis da tecnologia</i>	38
6.4	<i>Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante</i>	38
6.5	<i>Risco de viés dos estudos de acordo com análise do NATS</i>	39
6.6	<i>Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante</i>	44
6.7	<i>Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com NATS</i>	45
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	48
7.1	<i>Avaliação econômica</i>	48
7.2	<i>Novo cálculo para as análises de custo-efetividade</i>	62
7.3	<i>Impacto orçamentário</i>	65
7.4	<i>Novo cálculo de impacto orçamentário</i>	70
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	73
9.	IMPLEMENTAÇÃO	74
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	74
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	76
12.	<i>Perspectiva do Paciente</i>	79
13.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
14.	ANEXOS	85

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação ampliação de uso da alfa- glicosidase (Myozyme) como terapia de reposição enzimática para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de Início Tardio (DPIT), demandada pela empresa Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Foi realizada avaliação crítica por colaborador externo da Secretaria-Executiva da Conitec (NATS Unifesp) dos estudos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

VERSÃO PRELIMINAR

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: alfa-amilase (Myozyme®)

Indicação: terapia de reposição enzimática para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio.

Demandante: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Contexto: a Doença de Pompe (DP) é uma glicogenose do tipo II, desordem metabólica recessiva causada pela deficiência de maltase ácida, que cataboliza o glicogênio para oferecer glicose para suprir a demanda de energia celular; a ausência dessa enzima resulta no acúmulo de glicogênio nos lisossomos do tecido muscular esquelético, liso e cardíaco. Isso leva à ruptura dessas organelas e causa dano muscular irreversível. A DP é considerada uma enfermidade rara, com elevada morbimortalidade, e pode ser de início precoce (forma clássica, com início de sintomas antes dos 12 meses de idade) e de início tardio (sintomas após 12 meses de vida). Na primeira forma, os pacientes apresentam deficiência completa de alfa-amilase ácida e a doença apresenta-se de forma mais grave com fraqueza muscular, hipertrofia do ventrículo esquerdo e cardiomegalia. Esses pacientes, se não tratados adequadamente, podem evoluir para óbito por falência cardiopulmonar ainda nos dois primeiros anos de vida. Aqueles com DP de início tardio possuem evolução mais lenta e podem apresentar a doença entre o primeiro ano de vida até a sexta década. No Brasil, o rastreamento não está contemplado no Programa Nacional de Triagem Neonatal de 2016. A Terapia de Reposição Enzimática (TRE) com alfa-amilase ácida recombinante está incorporada ao SUS apenas para pacientes com DP de início precoce.

Pergunta: O uso de alfa-amilase é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com doença de Pompe de início tardio?

Evidências científicas: Foram identificadas quatro revisões sistemáticas, um único ensaio clínico randomizado, um estudo de coorte comparativa e 24 estudos observacionais sem grupo comparador. Apenas o ensaio clínico randomizado e o estudo de coorte comparativa foram considerados na análise por ser os estudos mais robustos e com menor risco de viés. Os resultados de um estudo observacional incluindo 283 pacientes permite inferir que há aumento de sobrevida com o uso do medicamento, com baixa certeza de evidência uma vez que o resultado é impreciso (HR [IC 95%] 0,41 (0,19 a 0,87) e que há um risco de viés importante sobretudo porque o grupo comparador no estudo é uma série histórica dos mesmos pacientes acompanhados entre 2002 e 2011. Os resultados para desfechos que avaliam a função respiratória e motora dos pacientes mostram, com moderada certeza de evidência, que o uso do medicamento poderia reduzir a progressão do declínio da função respiratória (DM [IC 95%] 3,4% (1,03% a 5,77%)) e que há um aumento da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (DM [IC 95%] 28,12 metros (2,07 a 54,17)) – sendo ambos os resultados provenientes do único ECR disponível na literatura científica, que incluiu 90 pacientes no total, mas que é semelhante ao apresentado nos estudos observacionais do tipo antes e depois. O tratamento com o medicamento não demonstrou haver melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes no ECR (DM [IC 95%] -0,37 (-3,83 a 3,09; p=0,83)), tendo sido identificada alguma melhora para esse parâmetro no estudo observacional com grupo comparador para os dois primeiros anos de acompanhamento (DM [IC 95%] 1,49/ano (0,76 a 2,21; p=0,01)) - mas é importante ressaltar os vieses desse tipo de estudo que avalia o antes e depois do tratamento e a certeza da evidência para esse parâmetro foi baixa. Além disso, o perfil de segurança do medicamento mostrou-se semelhante ao do grupo controle no ECR (certeza de evidência baixa) e a maioria dos eventos adversos é de gravidade leve a moderada.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma proposta de preço para incorporação da tecnologia no SUS de R\$ 1.070,00 por frasco-ampola de 50 mg de alfa-amilase. Foi realizado também estudo de custo-efetividade com modelo de Markov, na perspectiva do SUS, utilizando parâmetros conservadores, replicando o modelo previamente realizado pela CONITEC, conforme relatório número 481 (Alfa-amilase como terapia de reposição enzimática na doença de Pompe). O uso de alfa-amilase esteve associado a ganho incremental de 1,94 anos de vida em comparação com cuidados usuais, e razão de custo-efetividade incremental de R\$ 3.678.296 por ano de vida ganho. Em modelo de Markov complementar, o uso de alfa-amilase esteve associado a ganho incremental de 5,04 anos de vida e de 2,41 anos de vida ajustados para qualidade em comparação com cuidados usuais, resultando em razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1.545.165 por ano de vida ganho e de R\$ 3.236.021 por ano de vida ajustado pela qualidade. As limitações da análise estão associadas às fragilidades dos dados sobre sobrevida com o uso da TRE. Os modelos de custo-efetividade, apresentados pelo demandante, foram recalculados utilizando a média ponderada do

preço dos últimos 18 meses de R\$ 1.303,63, contido no Banco de Preços em Saúde. Além da atualização do custo de tratamento, foi alterado o dado de efetividade para a estimativa de redução de risco de 59% (HR 0,41; IC95% 0,19 a 0,87), obtida na coorte de Gungor e colaboradores (2013) no modelo 2 por ser esse um estudo mais robusto. Os resultados obtidos para as razões de custo-efetividade incrementais foram R\$ 4.481.597,24 / AVG (Modelo 1) e R\$ 2.590.476,76/AVG (Modelo 2) e de R\$ 5.189.584,85/ AVAQ (Modelo 2), superiores àquelas apresentadas pelo demandante.

Avaliação de Impacto Orçamentário: foram realizados novos cálculos para a análise de impacto orçamentário porque aqueles apresentados pelo demandante poderia ter subestimado e a economia potencial supervalorizada ao passo que não foram considerados gastos maiores com a aquisição de medicamentos pelos estados e a judicialização foi estimada em 100%, o que não é o cenário mais provável. Foram utilizados dois dos cenários apresentados no Relatório nº 481 de outubro/2019 da CONITEC sobre a alfa-*alglicosidase* como terapia de reposição enzimática na doença de Pompe. O Cenário 1 considera as informações das associações de pacientes e estima uma população de 137 pacientes em 2018 e entrada de 17 novos pacientes por ano e o Cenário 2 considera as informações da Rede DLD Brasil e estima uma população de 175 pacientes em 2018 e entrada de 10 novos pacientes por ano. Além disso, o custo de tratamento foi calculado com base na média ponderada do preço da tecnologia dos últimos 18 meses de R\$ 1.303,63. Como resultados, a estimativa do Cenário 1 é de que a incorporação da alfa-*alglicosidase* gere um impacto orçamentário no primeiro ano de aproximadamente R\$ 113,5 milhões para DP tardia e de R\$ 823 milhões para o total de cinco anos após a incorporação. Considerando uma absorção da tecnologia progressiva, estima-se um impacto orçamentário de aproximadamente R\$700 milhões em cinco anos. No cenário 2, a estimativa do impacto da alfa-*alglicosidase* no primeiro ano é de R\$160 milhões e de R\$ 1 trilhão. Considerando uma absorção da tecnologia progressiva, estimou-se um impacto orçamentário de aproximadamente R\$904 milhões em cinco anos.

Experiência Internacional: o Comitê de Medicamentos Canadense recomenda o uso da Alfa-*alglicosidase* para os casos de DP de início precoce, enquanto a *Scottish Medicines Consortium* (SMC) não recomenda o uso do alfa-*alglicosidase*. Na primeira edição (2017) do informe do Ministério da Saúde do Chile a avaliação foi desfavorável à alfa-*alglicosidase*, pois excedia o limite orçamentário estabelecido; enquanto na segunda edição do documento (2018) a avaliação foi favorável a tecnologia. O Ministério da Saúde da Argentina publicou um informe rápido de avaliação de tecnologia sanitária no qual recomenda o uso do medicamento na DP de início tardio, porém com ressalvas, indicando que as evidências encontradas sugerem benefícios, mas são necessários mais estudos. Assim como o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – PBAC na Austrália. No atual, a ênfase fica no fato de que na Austrália os pacientes com doença de Pompe de início tardio possuem acesso à alfa-*alglicosidase* por meio do programa *Life Saving Drugs Program*, sendo elegíveis pacientes com capacidade vital forçada inferior a 80% do predito, pacientes com apneia ou hipopneia, ou pacientes com fraqueza muscular significativa; a interrupção dá-se mediante a critérios objetivos de progressão da doença. O mesmo ocorre em outras localidades no Reino Unido, cujos pacientes com doença de Pompe de início tardio possuem acesso à TRE em um dos oito centros especializados do local.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram realizadas buscas estruturadas na bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™. No horizonte considerado nesta análise, foram detectadas duas tecnologias para o tratamento da doença de Pompe de início tardio: Cipaglusosidase-alfa + miglustate (AT-GAA) e Alfa-avalglicosidase. A eficácia do AT-GAA para o tratamento de pacientes com doença de Pompe de início tardio está em avaliação, seu desenvolvedor solicitou ao FDA e à EMA sua aprovação de uso para essa indicação, nos anos de 2020 e 2021, respectivamente. É designado droga-órfã para a doença de Pompe pelas duas agências. A alfa-avalglicosidase (Nexviazyme®) possui registro no FDA desde agosto de 2021 para o tratamento de pacientes a partir de um ano de idade com doença de Pompe de início tardio. O medicamento recebeu designação de droga-órfã nos EUA em 2013 para doença de Pompe. O registro do medicamento foi concedido pela Anvisa em 13/12/2021, mas até a última atualização dessa análise de MHT o preço CMED ainda não havia sido estabelecido, assim como a bula não estava disponível no bulário eletrônico da referida agência sanitária. O pedido de autorização de uso da alfa-avalglicosidase na EMA está em análise. Entretanto, o *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) da EMA concluiu que a alfa-avalglicosidase não constitui uma nova substância ativa.

Considerações finais: A partir das evidências avaliadas é possível inferir que a TRE com alfa-*alglicosidase* apresenta efetividade e segurança no tratamento de pacientes com DP de início tardio, com baixa certeza de evidência de que possa aumentar a sobrevida, há moderada certeza para a evidência sobre possibilidade de reduzir a progressão do

declínio da função respiratória (ainda que com magnitude de efeito baixa) e o aumento da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, ainda que não pareça haver melhora expressiva da qualidade de vida (certeza de evidência baixa). Dois modelos diferentes para a avaliação econômica foram feitos, com razões de custo-efetividade incremental sendo de R\$ 3.678.296/AVG e de R\$ 1.545.165/AVG. O custo individual do tratamento é em torno de R\$ 700 mil anualmente para um paciente adulto. Houve destaques de outros pontos positivos para a alfa-*alglicosidase*: alta taxa de judicialização de tecnologia, os programas específicos de financiamento para doenças raras em outros países, e o fato de o demandante expressar o interesse em comprometer-se com o preço proposto se incorporado. Anterior a essa submissão, a alfa-*alglicosidase* como TRE na DP foi submetida outras duas vezes para a avaliação da Conitec. Na primeira submissão, a recomendação foi favorável apenas para o início precoce da doença, tendo por justificativa a maior clareza das evidências de benefício clínico para pacientes que iniciaram TRE até um ano de idade. Na segunda, a recomendação para a incorporação da alfa-*alglicosidase* para a DP de início tardio foi novamente desfavorável sob a justificativa de haver grande fragilidade nas evidências a um custo alto de tratamento. Desde a última avaliação realizada pela Conitec, não surgiram novas evidências que pudessem contribuir significativamente para avaliação de efetividade e segurança, mas o demandante apresentou uma proposta de redução de preço.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 12/2022, para participar da Perspectiva do Paciente, sobre o tema Alfa-*alglicosidase* para terapia de reposição enzimática no tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Pompe de Início Tardio, foi aberta de 15/03/2022 a 28/03/2022. Treze pessoas se inscreveram e os representantes, titular e suplente, foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos. No relato, a participante declarou que tem acesso à tecnologia há sete anos e que, após fazer uso contínuo, alcançou resultados positivos na capacidade respiratória e controle da doença. Segundo a paciente, o uso do medicamento apresentou significativa melhora na qualidade de vida e no desenvolvimento de atividades cotidianas.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de junho de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da TRE com alfa-*alglicosidase* para o tratamento da doença de Pompe de início tardio. Para essa recomendação, os membros da Conitec consideraram que as evidências clínicas mostraram benefícios modestos do medicamento e a tecnologia apresentou um alto impacto orçamentário.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A doença de Pompe, também conhecida como glicogenose tipo II ou deficiência de maltase ácida, é uma doença rara multissistêmica causada por mutações autossômicas recessivas no gene GAA, localizado no cromossomo 17, resultando na deficiência da atividade enzimática da enzima alfa-glicosidase ácida (ou maltase ácida)¹. Indivíduos com a doença de Pompe não são capazes de degradar o glicogênio que está armazenado nos lisossomos, causando acúmulo nos tecidos, principalmente musculares, levando a disfunções orgânicas, tais como dano muscular irreversível pela ruptura da membrana lisossomal, ação de enzimas autofágicas e formação de vacúolos que interferem com a arquitetura das fibras²⁻⁷.

A doença de Pompe afeta pessoas de todas as idades e com diferentes graus de gravidade⁸ e pode se apresentar como de início precoce (até um ano de idade) ou de início tardio (qualquer idade a partir de um ano). A doença de Pompe de início precoce é, em geral, a forma mais grave e está associada a menos de 1% da atividade enzimática, ou seja, os pacientes apresentam deficiência quase completa de alfa-glicosidase ácida. e a doença se apresenta de forma mais grave, apresentando os seguintes sintomas principais: fraqueza muscular, hipertrofia do ventrículo esquerdo e cardiomegalia⁴. Os principais sintomas são cardiomiopatia, obstrução da saída do ventrículo esquerdo, hipotonia e fraqueza muscular, desconforto respiratório e perda progressiva de ventilação independente. O desenvolvimento motor é significativamente atrasado e os principais marcos do desenvolvimento, como a capacidade de rolar, sentar ou ficar de pé, geralmente não são alcançados⁸.

A doença de Pompe de início tardio, por outro lado, está associada a uma atividade enzimática residual de 2% a 40%. A apresentação dos sintomas é mais heterogênea e os pacientes possuem melhor prognóstico, com progressão da doença mais lenta podendo ter sobrevida, em média, de uma a duas décadas após o diagnóstico. Fraqueza muscular, sonolência, dispneia e crises de insuficiência respiratória ocorrem com mais frequência em crianças e adolescentes e podem interferir nas atividades diárias normais deles, sendo os sintomas agravados eventualmente por infecções no trato respiratório^{9,10}. Um crescente interesse científico trouxeram mais atenção para a doença, e muitos sintomas adicionais vieram à tona como disartria e disfagia, osteoporose, escoliose, apnéia do sono, neuropatia de fibras finas, perda auditiva, função gástrica prejudicada, envolvimento do trato urinário e do esfíncter anal, dor e fadiga, bem como risco de arritmia cardíaca e aneurismas cerebrais e intracranianos⁸. A doença, independente da forma, possui impacto na qualidade de vida de pacientes e de cuidadores, também, por questões relacionadas à saúde mental pela menor interação social dos pacientes e dificuldades relacionadas ao trabalho e aos estudos.

O diagnóstico da doença de Pompe, particularmente da forma de início tardio, é muitas vezes difícil porque pode se assemelhar clinicamente a outros distúrbios neuromusculares¹¹.

A suspeita diagnóstica é originada por história clínica e exame físico. É verificado se enzimas musculares, como a creatina quinase e transaminases, estão elevadas e o paciente é submetido à exames adicionais para avaliar a sua condição cardíaca (raio-X, eletrocardiograma, ecocardiografia) e à biópsia muscular para analisar o acúmulo anormal de glicogênio na histologia¹²⁻¹⁷. Em casos de início tardio, a função pulmonar é avaliada por meio das pressões respiratórias máximas, capacidade vital forçada e capacidade vital⁸. O diagnóstico pode ser confirmado através da avaliação da atividade do GAA, (< 40% do normal), ou de mutações neste gene¹²⁻¹⁷. Embora o fenótipo clínico da doença de Pompe de início tardio varie, a análise genética do gene GAA ou a determinação do nível de atividade da enzima no sangue, fibroblastos ou tecido muscular podem fornecer um diagnóstico definitivo¹¹.

A incidência global da doença de Pompe é estimada em 1/40.000 recém-nascidos sendo de 1/138.000 para a forma precoce e de 1/57.000 para a tardia¹²⁻¹⁴. No Brasil, não existem dados na literatura que permitam estimar a prevalência e incidência da doença de Pompe. No relatório número 481 da Conitec, há a estimativa do número de casos de acordo com associações de pacientes e da rede DLD Brasil, referentes ao ano de 2018. A concordância entre elas é de que há no máximo 200 pacientes diagnosticados no país, com uma frequência maior da forma tardia nessa população e uma taxa máxima de 20 novos casos por ano¹⁸.

Para a doença de Pompe de início precoce, tivemos recentes avanços em termos de saúde pública no Brasil com a incorporação da terapia de reposição enzimática (TRE) no SUS. Contudo, para os pacientes com doença de Pompe de início tardio, a TRE com alfa-glicosidase não se encontra incorporada. Pacientes não tratados com TRE têm um incremento de 8% da chance de suporte respiratório a cada ano¹⁹ e possuem risco de morte 5 vezes maior em comparação com os pacientes em uso de TRE²⁰. Além disso, o uso do tratamento como prevenção do avanço da doença pode trazer benefícios à qualidade de vida dos pacientes⁴. Por tudo isso, a TRE é alvo de frequente judicialização para doença de Pompe de início tardio, o que pode trazer problemas na eficiência e na racionalização de recursos ao sistema de saúde do país.

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento específico para a doença de Pompe consiste na TRE, com infusão intravenosa de alfa-glicosidase (Myozyme) 20 mg/kg a cada duas semanas, com início o mais cedo possível para reduzir a progressão da doença e a incidência de lesões musculares irreversíveis^{17,21}. Este tratamento está incorporado no SUS apenas para a forma precoce da doença. Para a forma tardia da doença não existe terapias específicas disponíveis no SUS.

Uma equipe multidisciplinar deve estar envolvida para tratar adequadamente os elementos pulmonares, neuromusculares, ortopédicos e gastrointestinais da doença de Pompe de início tardio¹¹. O manejo das complicações da doença demanda, por exemplo, a fisioterapia que envolve a avaliação para o risco de quedas, avaliação do equilíbrio, exercício aeróbico submáximo, alongamento, técnicas de conservação de energia e uso de bengalas, andadores e outros dispositivos para auxiliar na mobilidade, além de fisioterapia respiratória e suporte respiratório^{2,11}. O nutricionista é

importante, para indicar uma dieta nutricionalmente adequada, hiperproteica (com 20 a 25% de proteínas na ingestão calórica diária), com apropriadas vitaminas e minerais, além do que a suplementação com vitamina D, cálcio e uso de bifosfonados pode ser necessária^{2,12}. Ainda, para abordar questões de qualidade de vida, os serviços de reabilitação devem incluir fisioterapia, terapia ocupacional, terapia respiratória, fonoaudiologia, avaliação de disfagia e suporte nutricional, órteses e tecnologia assistiva, bem como vocacional/vocacional e saúde mental¹¹.

4.3 Recomendações anteriores da Conitec

Anteriormente a essa submissão, a alfa-*glucosidase* como TRE na doença de Pompe foi submetida outras duas vezes para a avaliação da Conitec, uma pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE) e outra pela Sanofi Medley Farmacêutica LTDA. Na primeira submissão, discutida no Relatório Técnico nº 481 (Outubro/2019), a TRE foi avaliada tanto para o início precoce da doença de Pompe quanto para o tardio. A recomendação foi favorável apenas para a primeira indicação, tendo por justificativa a maior clareza das evidências de benefício clínico para pacientes que iniciaram TRE até um ano de idade²². Na segunda, discutida no Relatório Técnico nº 617 (Fevereiro/2021), a alfa-*glucosidase* foi novamente avaliada para a doença de Pompe de início tardio, tendo mais uma recomendação desfavorável à incorporação sob a justificativa de haver grande fragilidade nas evidências a um custo alto de tratamento²³.

Entre as evidências apresentadas na submissão anterior da Sanofi e da atual, nenhum elemento da pergunta PICO diferiu. Ambas consideraram pacientes com doença de Pompe de início tardio tratados com alfa-*glucosidase* em comparação a placebo ou ausência de tratamento. Comparando os dois resultados obtidos, não foram encontrados novos estudos clínicos randomizados ou estudos de coorte comparando pacientes tratados e não tratados. A diferença deu-se apenas no número de estudos observacionais não controlados e estudos de intervenção de braço único (sem comparação). O único estudo clínico randomizado e o único estudo de coorte comparando a intervenção aos pacientes acompanhados durante o período sem tratamento foram considerados também na primeira submissão, feita pela SCTIE.

Na submissão atual, o demandante apresentou duas análises de custo-efetividade. Na primeira replicou o modelo apresentado no Relatório 481 de 2019, e na segunda apresentou uma análise de custo-efetividade e custo-utilidade baseada em um estudo publicado na literatura^{22,24}. Ambas as análises já haviam sido apresentadas pelo demandante no Relatório nº 617 de 2021²³.

No primeiro modelo, a principal alteração foi o ajuste de custos utilizando novo preço proposto para a incorporação de alfa-*glucosidase* de R\$ 1.070,00 por frasco ampola, o qual prevê a isenção tributária. Esse preço é próximo à proposta de preço R\$ 1.075,02, apresentada pelo demandante na consulta pública da última submissão (Relatório nº 617 de 2021)²³. Anteriormente, o modelo havia sido desenvolvido com o preço da tecnologia de R\$ 1.131,60 (Relatório nº 617 de 2021)²³, também prevendo isenção tributária, e R\$ 1.408,80 (Relatório nº 481 de 2019)²², baseado no preço de compra pública realizada pelo Departamento de Logística do Ministério da Saúde em 13/11/18. Os resultados da razão de custo-

efetividade incremental (RCEI) foram R\$ 5.306.919,17/AVG na primeira submissão, R\$ de R\$3.890.280/AVG na segunda submissão e R\$ 3.678.296 / AVG na submissão atual. Além dos preços da tecnologia serem diferentes, são observadas diferenças oriundas da extração dos dados de sobrevida e de perda de função motora entre os dados apresentados pelo demandante e pela Secretaria-executiva.

No segundo modelo, além do preço da tecnologia, a principal alteração foi a utilização de outra referência para estimar a medida de efeito da alfa-glicosidase sobre a mortalidade. No relatório Relatório nº 617 de 2021, foram utilizados os dados publicados por Gungor e colaboradores (2013)¹⁰ (coorte) e, na submissão atual, os dados da revisão sistemática publicada por de Schoer e colaboradores (2017)²⁰ (que incluiu o estudo de coorte e outros cinco estudos observacionais. Como resultados, os demandantes encontraram valores de RCEI de R\$ 1.545.165/AVG e R\$ 3.236.021 por anos de vida ajustados para qualidade (AVAQ) na submissão atual, os quais são menores comparados aos encontrados na submissão anterior: R\$ 2.669.927 /AVG e R\$ 5.194.899 /AVAQ.

Em relação ao impacto orçamentário, o demandante estimou um impacto negativo, considerando dados de compra de frascos e utilizando a suposição de que, em um cenário sem a incorporação da tecnologia, os pacientes teriam acesso ao medicamento por intermédio da judicialização. Como resultado, encontrou uma economia de custo de R\$ 116,7 milhões em cinco anos, sendo R\$ 104,2 milhões atribuíveis à doença de início tardio. Essa mesma suposição foi utilizada na submissão anterior, no qual estimou uma economia de custo de R\$ 176.194.207 em cinco anos. Em ambas as submissões, o demandante considerou a estimativa do número de pacientes calculada em um dos três cenários apresentados pela SCTIE no Relatório 481 de 2019. Nessa primeira submissão, a secretaria não considerou custos de judicialização e estimou um impacto positivo de R\$ 613.777.813 entre 2020 e 2024. Ainda, apresentou outros dois cenários menos conservadores com números maiores de pacientes com Pompe tardio, chegando em impactos orçamentários de R\$ 864.696.082 e de R\$ 1.024.703.013 em cinco anos.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O Myozyme® é uma fonte exógena de alfa glicosidase ácida (GAA), ou seja, consiste no fornecimento da enzima alfa-*l*glicosidase ácida àqueles pacientes com deficiência na sua produção. A alfa-*l*glicosidase, então, se liga aos receptores de manose-6-fosfato localizados na superfície celular, através das cadeias de carboidrato da molécula e, após a ligação, a alfa-*l*glicosidase é internalizada e transportada para os lisossomos, onde recebe uma clivagem proteolítica a qual aumenta sua atividade enzimática. Desta forma, a alfa-*l*glicosidase exerce sua atividade enzimática atuando na clivagem do glicogênio existente no lisossomo. O medicamento já está incorporado no SUS para o tratamento de doença de Pompe de início precoce. O **Quadro 1** apresenta a descrição técnica da tecnologia.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Alfa- <i>l</i> glicosidase
Nomes comerciais	Myozyme®
Apresentação	MYOZYME® 50mg pó liofilizado para solução injetável – um frasco-ampola contendo 52,5 mg de alfa- <i>l</i> glicosidase, com uma dose extraível de 50 mg após reconstituição, acondicionado em cartucho de cartolina.
Detentor do registro	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Fabricante	Genzyme Ireland Limited - Waterford, Irlanda (Importado por: Genzyme do Brasil Ltda).
Indicação aprovada na Anvisa	Terapia de reposição enzimática para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado da doença de Pompe (deficiência da alfa glicosidase ácida)
Indicação proposta	Tratamento da Doença de Pompe de início tardio.
Contraindicações	O medicamento é contraindicado a pacientes que já demonstraram hipersensibilidade grave (reação anafilática) à alfa- <i>l</i> glicosidase ou a qualquer um dos componentes do medicamento. Nesses casos, os riscos e os benefícios da continuidade do tratamento deverão ser cuidadosamente avaliados pelo médico.
Cuidados e precauções	Reações anafiláticas envolvendo risco de morte, incluindo choque anafilático foram observadas em pacientes durante a infusão do produto. Portanto, em função do potencial risco de reações graves durante o período de infusão, procedimentos de suporte médico adequados, incluindo equipamento de ressuscitação cardiopulmonar, especialmente para pacientes com hipertrofia cardíaca e pacientes com comprometimento significativo da função respiratória, devem estar disponíveis durante o período de administração do fármaco. Um pequeno número de pacientes desenvolveu choque anafilático e/ou parada cardíaca durante a infusão, o que requereu medidas de suporte avançado. Se ocorrerem reações graves de hipersensibilidade ou anafiláticas, a descontinuação imediata da administração de alfa- <i>l</i> glicosidase deve ser considerada e deve ser iniciado tratamento médico apropriado ²⁵ .
Eventos adversos	Os eventos adversos mais graves do medicamento estão relacionados com a insuficiência cardiorrespiratória e reações anafiláticas que podem ocorrer durante o processo de infusão do medicamento. Reações alérgicas consideradas comuns também foram observadas ao longo do processo de infusão, como urticária, rubor, desconforto no peito, tonturas, parestesias, vômitos, diarreia, náuseas, hiperidrose, mialgia, sensação de calor, pirexia, desconforto gástrico, aperto na garganta, edema periférico, inchaço local e aumento da pressão arterial ²⁵ .
Patente	Vigente até 2029 (BR 12 2020 010601 8)

Fonte: Bula do medicamento Myozyme® aprovada pela Anvisa.

5.1 Preço proposto para incorporação e o praticado no Brasil

O **quadro 2** apresenta o preço proposto para incorporação e o preço máximo de venda ao governo de acordo com a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), bem como o último valor disponível no Banco de Preços em Saúde.

Quadro 2. Preço proposto para incorporação e preço máximo de venda ao governo (PMVG).

Apresentação	Preço proposto para a incorporação ^a	Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0% ^b	Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18% ^b	Preço praticado em compras públicas ^c
MYOZYME® 50mg pó liofilizado para solução injetável	R\$ 1.070,00	R\$ 1.495,63	R\$1.823,94	R\$ 1.521,67

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo.

a. Proposta de preço é isenta de tributos (dossiê do demandante. Realizado pedido de processo de inclusão do produto no convênio CONFAZ 87 (pendente de deliberação pelo Conselho Fazendário); b. Tabela CMED em 06 de maio de 2022; c. última compra registrada no Banco de Preços em Saúde, realizada pela Secretaria de Estado de Saúde de Vitória-ES em agosto de 2021.

O demandante relata em dossiê que compromete-se a manter os preços praticados para aquisição em demandas judiciais contra o Ministério da Saúde ou Estados da Federação. Salientam, ainda, caso haja a inclusão no Convênio CONFAZ nº 87, o preço para atendimento das demandas judiciais será o mesmo R\$1.070,00. Se não contemplada pelo Convênio CONFAZ nº 87, seria acrescido o valor do imposto correspondente (ICMS). O preço proposto pelo demandante para incorporação consiste em um desconto na ordem de 28% do PMVG 0% atual e 41% do PMVG 18%.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. sobre a efetividade e a segurança do medicamento Myozime® para doença de Pompe de início tardio, visando avaliar a sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante considerou a seguinte pergunta de pesquisa PICOTS (paciente, intervenção, comparador, outcomes [desfecho], tipo de estudo e tempo de seguimento) para a seleção das evidências: “O uso de alfa-*glucosidase* é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com doença de Pompe de início tardio?”

O detalhamento da pergunta de pesquisa é apresentado no **Quadro 3**, que foi explicitamente reportada e coerente para a demanda por conter os principais elementos de uma pergunta clínica, ainda que não tenha incluídos nenhum desfecho de segurança entre os desfechos primários.

Quadro 3. Elementos da pergunta PICOTS elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com doença de Pompe de início tardio
Intervenção (tecnologia)	TRE com alfa- <i>glucosidase</i>
Comparador	Placebo ou ausência de tratamento
Desfechos (Outcomes)	Desfechos primários: sobrevida e mortalidade, teste de caminhada de 6 minutos (TC6min), capacidade vital forçada (CVF) e qualidade de vida. Desfechos secundários: ventilação mecânica, força muscular, mobilidade, eventos adversos, formação de anticorpos. Desfechos clínicos adicionais avaliados pelos estudos também foram extraídos.
Tipo de estudo	ECR (incluindo estudos de fase II, independentemente do tamanho amostral); estudos de intervenção não comparados (séries de caso / “single-arm studies”, estudos tipo antes e depois) com pelo menos 30 pacientes; estudos observacionais do tipo coorte comparadas ou não (incluindo registros clínicos ou estudos de vida real), e estudos de caso-controle.
Seguimento	Qualquer período de seguimento.

ECR: ensaio clínico randomizado; TRE: terapia de reposição enzimática.

Fonte: dossiê do demandante.

Com base na pergunta PICOTS estruturada, o demandante executou e apresentou uma revisão sistemática (RS) da literatura seguindo padrões estabelecidos pelas diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde, além dos padrões recomendados pela Colaboração Cochrane, pelo PRISMA *Statement* e pelo GRADE *working group*. Adicionalmente, foi antecipado que o maior volume de evidências era proveniente de séries de casos e decidiram por utilizar os princípios de desenvolvimento de revisão sistemática para séries de casos do Joanna Briggs Institute. Também, é reportado ter desenvolvido protocolo da revisão sistemática após a execução de buscas preliminares, previamente à execução da busca final e ao processo de seleção e de extração de dados, mas não fornece referência de onde o protocolo foi registrado ou publicado para consulta, de forma a podermos julgar se houve diferenças entre o proposto no protocolo e apresentado

na revisão.

Foram identificadas algumas inconsistências ao longo do dossiê em relação ao desenho (tipo) de estudo selecionado para síntese de evidências uma vez que não foi prevista a inclusão de revisões sistemáticas ao descrever a pergunta PICOTS nem ao fazer a elegibilidade mas o demandante passa a apresentar seus resultados e faz análise crítica de sua qualidade. Além disso, nos critérios de elegibilidade os autores referem que vão inserir estudos observacionais com 30 ou mais participantes, mas há também a inclusão de pelo menos seis estudos com menor número de participantes²⁶⁻³¹. O demandante usa termos referentes a delineamentos de estudo na estratégia de busca, o que pode reduzir a sua sensibilidade. Além disso, entre os termos referentes a delineamentos de estudos na estratégia de busca, são inseridos termos referentes a revisão e análise econômica, o que não é previsto na PICOTS. Os autores justificaram que a inclusão dos resultados das revisões sistemáticas foram descritos de forma complementar para facilitar a análise das informações do dossiê encaminhado; entendemos que a inclusão das revisões sistemáticas encontradas é importante e adequada para comparar os resultados de tais revisões com a produzida pelo próprio demandante mas faltou clareza sobre como foram selecionadas. É possível ainda que a inclusão desses termos tenha sido realizada como forma de obter informação para dar embasamento ao desenvolvimento do modelo/avaliação econômica, porém isto não está claramente reportado no dossiê.

As buscas eletrônicas foram realizadas pelo demandante em 09 de outubro de 2021 nas bases de dados: Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e LILACS. As estratégias de busca são mostradas no Anexo 1. O demandante afirma ter revisado as listas de referências de estudos incluídos e de revisões sistemáticas identificadas e realizado busca no portal ClinicalTrials.gov com termos relacionados à condição de interesse ("*Pompe disease*") para identificar estudos não identificados nas buscas anteriores e estudos em condução.

O fluxograma que apresenta os resultados do processo de busca e elegibilidade apresentado pelo demandante está disponível no Anexo 2. Foram identificados e incluídos 38 artigos na revisão sistemática, os quais correspondem a 33 estudos, sendo todos observacionais, exceto por um estudo clínico randomizado (ECR), o estudo LOTS, cujos resultados são descritos em cinco publicações³²⁻³⁶.

Considerando, então a busca do demandante, encontraram-se 2.001 registros (1.875 artigos ou resumos indexados e 126 registros de ensaios clínicos), dos quais 1.641 registros únicos, após remoção de duplicatas, foram avaliados. Desses, 101 foram avaliados na forma de documento completo, com 38 satisfazendo os critérios de inclusão^{10,26-62}. No portal ClinicalTrials.gov, o demandante refere que foram identificados 126 protocolos de estudos; desses, 15 atenderiam aos critérios de inclusão da presente revisão sistemática. Quatro protocolos são referentes a estudos já incluídos^{30,32-36,49}, os outros 11 protocolos foram descritos e analisados, confirmando não acrescentar nenhuma informação nova a ser inserida na revisão – a descrição desses 11 protocolos de estudo está disponível no Anexo 3.

6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

Foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa: “O uso de alfa-*glucosidase* é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com doença de Pompe de início tardio comparado às terapias disponíveis no SUS?” O **quadro 4** descreve a pergunta no formato PICOTS utilizado pelo NATS para definição da pergunta científica, tendo sido realizada adequação para manter apenas desfechos primários e inclusão do desfecho relacionado à segurança.

Quadro 4. Questão de pesquisa proposta pelo NATS

População	Pacientes com doença de Pompe de início tardio
Intervenção (tecnologia)	TRE com alfa- <i>glucosidase</i>
Comparador	Placebo ou ausência de tratamento
Desfechos (Outcomes)	Sobrevida e/ou mortalidade, teste de caminhada de 6 minutos (TC6min), capacidade vital forçada (CVF), qualidade de vida e eventos adversos.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise; ECR (incluindo estudos de fase II, independentemente do tamanho amostral); estudos de intervenção não comparados (séries de caso / “single-arm studies”, estudos tipo antes e depois) com pelo menos 30 pacientes; estudos observacionais do tipo coorte comparadas ou não (incluindo registros clínicos ou estudos de vida real), e estudos de caso-controle.
Seguimento	Qualquer período de seguimento.

ECR: ensaio clínico randomizado; TRE: terapia de reposição enzimática.

Fonte: elaboração própria

Para verificar se algum outro estudo relevante não foi identificado pelo demandante, uma nova busca foi conduzida pelo NATS em 30 de março de 2022, nas mesmas bases utilizadas pelo demandante: Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde), com os mesmos termos para a população e para intervenção usados pelo demandante mas sem incluir termos referentes ao delineamento de estudo na estratégia de busca. Não foi empregado nenhum filtro ou restrição quando à data de publicação dos registros foi utilizado, a estratégia de busca do demandante foi replicada por ser considerada adequada, porém, a fim de deixar as buscas mais sensíveis, não foram utilizados descritores ou filtros quanto ao delineamento de estudo (**tabela 1**). Foram realizadas também buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos e em literatura cinzenta (clinicaltrials.gov) para identificar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados.

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI⁶³. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes. As divergências, quando necessário, foram discutidas até chegar a um consenso ou definidas com um terceiro pesquisador. Os estudos que cumpriam os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos tiveram seus dados extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel[®].

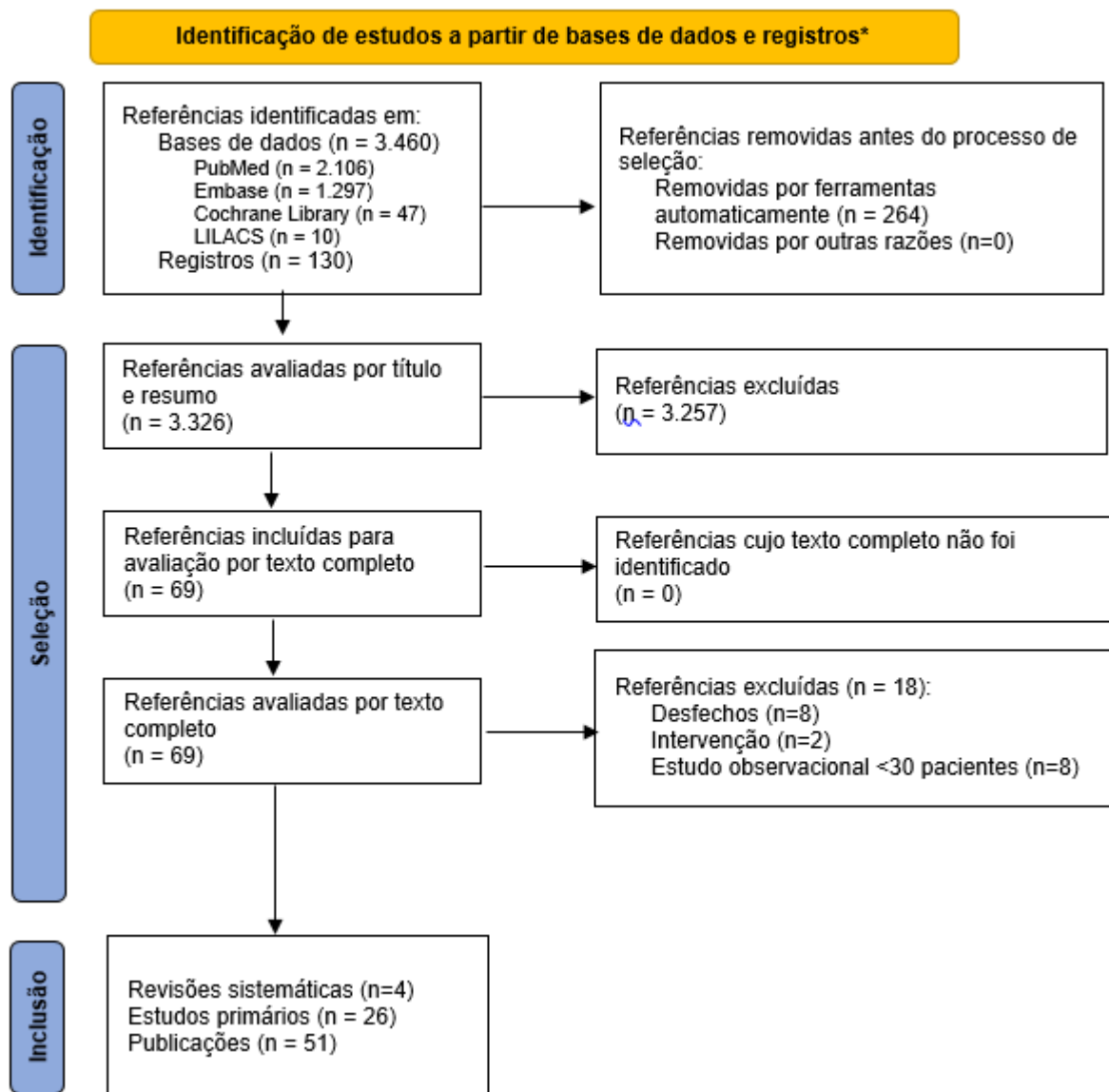
Tabela 1. Estratégia de busca conduzida pelo NATS.

Busca	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
MEDLINE (via Pubmed)	Glycogen Storage Disease Type II[Mesh] OR (Acid Maltase Deficiency Disease) OR (Deficiency Disease, Acid Maltase) OR (Deficiency Disease, Lysosomal alpha-1,4-Glucosidase) OR (GAA Deficiency) OR (Deficiências, GAA) OR (Deficiency, GAA) OR (GAA Deficiencies) OR (Generalized Glycogenosis) OR (Generalized Glycogenoses) OR (Glycogenoses, Generalized) OR (Glycogenosis, Generalized) OR (Glycogen Storage Disease II) OR (Glycogen Storage Disease Type 2) OR (Glycogenosis 2) OR (Glycogenosis Type II) OR (Type II, Glycogenosis) OR (Type IIs, Glycogenosis) OR (GSD II) OR (Lysosomal alpha-1,4-Glucosidase Deficiency Disease) OR (Lysosomal alpha 1,4 Glucosidase Deficiency Disease) OR (Pompe Disease) OR (Disease, Pompe) OR (Pompe's Disease) OR (Disease, Pompe's) OR (Pompes Disease) OR (Deficiency of Alpha-Glucosidase) OR (Alpha-Glucosidase Deficiencies) OR (Alpha-Glucosidase Deficiency) OR (Deficiency of Alpha Glucosidase) OR (GSD2) OR (GSD2s) OR (Acid Alpha-Glucosidase Deficiency) OR (Acid Alpha Glucosidase Deficiency)OR (Acid Alpha Glucosidase Deficiency) OR (Acid Alpha-Glucosidase Deficiencies) OR (Alpha-Glucosidase Deficiencies, Acid) OR (Alpha-Glucosidase Deficiency, Acid) OR (Deficiências, Acid Alpha-Glucosidase) OR (Deficiency, Acid Alpha-Glucosidase) OR (Glycogen Storage Disease Type II, Juvenile) OR (Juvenile Glycogen Storage Disease Type II) OR (Glycogen Storage Disease Type II, Infantile) OR (Infantile Glycogen Storage Disease Type II) OR (Acid Maltase Deficiency) OR (Acid Maltase Deficiencies) OR (Deficiências, Acid Maltase) OR (Deficiency, Acid Maltase) OR (Maltase Deficiencies, Acid) OR (Alpha-1,4-Glucosidase Deficiency) OR (Alpha 1,4 Glucosidase Deficiency) OR (Alpha-1,4-Glucosidase Deficiencies) OR (Deficiências, Alpha-1,4-Glucosidase) OR (Deficiency, Alpha-1,4-Glucosidase) OR (Adult Glycogen Storage Disease Type II) OR (Glycogen Storage Disease Type II, Adult) AND ("alpha-Glucosidases"[Mesh] OR (alpha Glucosidases) OR (alpha-Glucosidase) OR (alpha Glucosidase) OR (Maltases) OR (Maltase) OR (Maltase-Glucoamylase) OR (Maltase Glucoamylase) OR (Neutral alpha-Glucosidase) OR (Neutral alpha Glucosidase) OR (alpha-Glucosidase, Neutral) OR (Neutral Maltase) OR (Lysosomal alpha-Glucosidase) OR (Lysosomal alpha Glucosidase) OR (alpha-Glucosidase, Lysosomal) OR (Acid Maltase)) OR ("Enzyme Replacement Therapy"[Mesh] OR (Enzyme Replacement Therapies) OR (Replacement Therapies, Enzyme) OR (Replacement Therapy, Enzyme) OR (Therapies, Enzyme Replacement) OR (Therapy, Enzyme Replacement))	2106
EMBASE	alglicosidase alfa'/exp OR 'alglicosidase alfa' OR 'alglicosidase alfa'/exp OR 'alglicosidase alfa' OR 'avalglicosidase alfa'/exp OR 'avalglicosidase alfa' OR 'avalglicosidase alfa'/exp OR 'avalglicosidase alfa' OR 'bmn 701'/exp OR 'bmn 701' OR 'bmn701'/exp OR 'bmn701' OR 'lumizyme'/exp OR 'lumizyme' OR 'myozyme'/exp OR 'myozyme' OR 'pompase'/exp OR 'pompase' OR 'recombinant acid alpha glucosidase'/exp OR 'recombinant acid alpha glucosidase' OR 'recombinant acid maltase'/exp OR 'recombinant acid maltase' OR 'recombinant glucan 1,4 alpha glucosidase'/exp OR 'recombinant glucan 1,4 alpha glucosidase' OR 'recombinant human acid alpha glucosidase'/exp OR 'recombinant human acid alpha glucosidase' OR 'revelglucosidase alfa'/exp OR 'revelglucosidase alfa' OR 'revelglucosidase alfa'/exp OR 'revelglucosidase alfa' OR 'zc 701'/exp OR 'zc 701' OR 'zc701'/exp OR 'zc701' OR 'enzyme replacement'/exp OR 'enzyme replacement' OR 'enzyme replacement therapy'/exp OR 'enzyme replacement therapy' OR 'ert' AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	1297
Cochrane Library (CENTRAL)	#1 MeSH descriptor: [Glycogen Storage Disease Type II] explode all trees #2 "pompe disease" #3 "glycogenosis type II" #4 "acid alpha-glucosidase" #5 "GAA Deficiency" #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #7 MeSH descriptor: [alpha-Glucosidases] explode all trees #8 Alglicosidase #9 MeSH descriptor: [Enzyme Replacement Therapy] explode all trees #10 ERT #11 Myozyme #12 Lumizyme #13 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 #14 #6 AND #13	47
LILACS (via BVS)	glycogen storage disease type II OR enfermedad de depósito de glucógeno tipo II OR glucogenosis tipo II OR pompe disease OR enfermedad de Pompe OR doença de pompe OR acid alpha-glucosidase OR maltasa ácida	10

Fonte: elaboração própria

O fluxograma resumindo os achados do processo de busca e seleção dos estudos realizado pelo NATS de acordo com o PRISMA atualizado em 2020 está disponível na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma de resultados da busca e elegibilidade de estudos conduzida pelo NATS.



*Os protocolos do clinicaltrials.gov foram verificados mas nenhum deles foi incluído pois não apresentavam dados adicionais ou referiam-se a estudos já incluídos. Não foram identificadas novas publicações relevantes para a análise na busca manual.

Após a remoção de duplicatas e elegibilidade, 51 publicações referente a 4 revisões sistemáticas e 26 estudos primários foram considerados relevantes para a análise – a lista dos estudos excluídos após leitura do texto completo e razão para exclusão estão disponíveis no Apêndice 1. Não foram identificadas perdas de estudos relevantes para a análise quando comparamos os resultados da busca e elegibilidade do NATS e do demandante, porém excluímos estudos que não atendiam aos critérios de elegibilidade e incluímos revisões sistemáticas, o que resultou em um número diferente de registros e estudos incluídos.

Foram identificadas as mesmas quatro revisões sistemáticas citadas pelo demandante^{20,64-66}. Foi identificado um único ECR (estudo LOTS) com resultados descritos em cinco publicações³²⁻³⁶. Além disso, apenas um estudo de coorte comparando pacientes tratados com pacientes não tratados, de forma contemporânea, com 283 pacientes, o qual se encontra descrito em duas publicações^{10,48}. As demais publicações, referentes a 24 estudos, consistem de estudos observacionais não controlados (séries de casos, estudos do tipo antes e depois, ou estudos de coorte/ensaios clínicos avaliando apenas efeito com tratamento sem grupo comparador), ou de estudos de intervenção não comparados (no qual todos os indivíduos são submetidos ao tratamento com reposição enzimática)^{37,38,52,56-59,61,62,67-69,39,70-79,40,80-89,41,90-92,42,43,46,47,49}. Outras 20 publicações foram excluídas pelo demandante com a justificativa de “dados duplicados” mas incluídas pelo NATS como registros de estudos já incluídos, fazendo com que os números no fluxograma fossem alterados em relação ao número de publicações mas o número de estudos fosse acrescido apenas das 4 revisões sistemáticas incluídas. No **quadro 5** descreve-se quais os estudos incluídos pelo demandante em sua revisão sistemática e que foram excluídos pelo NATS.

Quadro 5. Estudos incluídos pelo demandante e excluídos pelo NATS

Estudos	Razão de exclusão - NATS
Orlikowski 2011, França ²⁶	<30 pacientes incluídos
Mazorati 2012, Itália ²⁷	<30 pacientes incluídos
Ravaglia 2010, NR ²⁸	<30 pacientes incluídos
Van Capelle 2010, Holanda ²⁹	<30 pacientes incluídos
Van der Ploeg 2016, multicêntrico ³⁰	<30 pacientes incluídos
Vianello 2013, Itália ³¹	<30 pacientes incluídos
Korlimarla 2021, Estados Unidos da América ⁵⁰	Não apresenta resultados para desfecho de int

6.3 Detalhamento sobre os estudos incluídos pelo NATS

As principais características dos estudos incluídos são descritas a seguir, sendo apresentadas separadamente para as revisões sistemáticas, ECR, estudo de coorte com grupo comparador e demais estudos (estudos clínicos não randomizados e observacionais sem grupo comparador).

Revisões sistemáticas e meta-análises

Quatro revisões sistemáticas avaliaram a doença de Pompe de início tardio Dornelles et al., 2021; Sarah et al., 2021; Schoser et al., 2017 e Toscano et al., 2013. Exceto na revisão de Toscano, todas as demais realizaram meta-análise. As revisões tiveram critério de inclusão semelhantes e incorporaram estudos randomizados, de intervenção de braço único e observacionais (prospectivos ou retrospectivos). Com relação aos estudos primários incluídos, apenas um ECR foi identificado, os demais estudos eram observacionais e somente Gungör et al. (2013) tinha um grupo comparador. Todas as revisões avaliaram a performance motora, via o teste de caminhada de 6 minutos (TC6min) e pelo menos um parâmetro de função pulmonar. A mortalidade foi avaliada apenas em duas revisões sistemáticas, como pode ser

observado na **tabela 2**.

VERSÃO PRELIMINAR

Tabela 2. Características das revisões sistemáticas incluídas pelo NATS

Autor, ano	Critérios de inclusão	Avalia e/ou maneja a sobreposição de pacientes em estudos primários	Estudos primários incluídos	Avalia desfechos de interesse da pergunta PICOT elaborada pelo NATS	Avalia outros desfechos, além dos desfechos de interesse da pergunta PICOT elaborada pelo NATS
Dornelles, 2021 ⁶⁵	Ensaio clínico randomizado e estudos comparativos observacionais nos quais TRE com alfa-1,4-glicosidase foi usada para o tratamento de DPIT. Outros delineamentos de estudos prospectivos foram incluídos (ensaio aberto e não randomizado, controlado ou não, incluindo projetos quase-experimentais), caso o tamanho da amostra foi ≥ 5 . Estudos in vitro ou modelos animais, revisões, opiniões de expert e estudos retrospectivos foram excluídos. Trabalhos inéditos foram contemplados pela identificação de resumos de congressos contendo dados considerados de interesse. Os artigos finais publicados foram então incluídos quando disponíveis.	Estudos com dados sobrepostos foram excluídos da meta-análise. Nesses casos, o estudo com a maior amostra (ou, se ambos os estudos tivessem o mesmo tamanho de amostra, aquele com o maior tempo de seguimento) foi mantido para análise.	ECRs, estudos comparativos observacionais, ensaios abertos e não randomizados, controlados ou não, incluindo projetos quase-experimentais.	CVF, TC6M, sobrevida, qualidade de vida e segurança (eventos adversos e mortalidade).	WGMS, segurança (presença de anticorpos anti-alfa-glicosidase, eventos adversos graves, reação associada à infusão), força de membros superiores, tempo de ventilação, qualidade do sono e distúrbio de deglutição.
Sarah, 2022 ⁶⁴	<ul style="list-style-type: none"> - População: pacientes com DPIT. - Intervenção: alfa-glicosidase humana recombinante, 20 mg/kg a cada duas semanas. - Comparação: valores basais de pacientes - Desfechos: TC6M, CVF, força muscular (classificação do conselho de pesquisa médica, teste muscular quantitativo, teste de função motora rápida). 	Apenas comenta como ponto forte da revisão que foi considerada a sobreposição de pacientes entre os estudos.	ECRs, estudos abertos de fase de extensão de ECRs incluídos, ensaios de braço único, estudos observacionais prospectivos e estudos retrospectivos com mais de 10 pacientes	TC6M e CVF.	Força muscular (classificação do conselho de pesquisa médica, teste muscular quantitativo, teste de função motora rápida).
Schoser, 2017 ²⁰	<ul style="list-style-type: none"> - População: pacientes com DPIT. - Intervenção: alfa-glicosidase (miozima e lumizima) - Comparação: nenhuma; curso natural da doença - Resultados: TC6M, CVF, sobrevida, status de deambulação e uso de ventilador. 	A sobreposição de pacientes foi determinada usando informações sobre países, centros hospitalares e universitários, extensão do estudo e texto discutindo sobreposição diretamente no artigo. A priori, foi decidido permitir uma sobreposição	ECRs, estudos abertos de fase de extensão de ECRs incluídos, ensaios de braço único, estudos observacionais prospectivos e retrospectivos.	TC6M, CVF e sobrevida.	Status de deambulação e uso de ventilador.

Autor, ano	Critérios de inclusão	Avalia e/ou maneja a sobreposição de pacientes em estudos primários	Estudos primários incluídos	Avalia desfechos de interesse da pergunta PICOT elaborada pelo NATS	Avalia outros desfechos, além dos desfechos de interesse da pergunta PICOT elaborada pelo NATS
		de até 10% entre os estudos para evitar a remoção de grandes dados, principalmente considerando que esta é uma doença rara. Quando vários estudos avaliaram o mesmo paciente, uma das duas ações foi tomada: 1) se todos os resultados estivessem presentes em um estudo maior, os estudos menores dentro dele seriam excluídos; no entanto, 2) se um estudo menor tivesse melhores dados sobre um desfecho, ou seja, mais pacientes, seguimento mais longo, ele era mantido e o estudo maior era excluído da análise dessa variável específica. Estudos de acompanhamento eram elegíveis apenas se fornecessem dados de resultados adicionais.			
Toscano, 2013 ⁶⁶	Foram incluídos estudos clínicos envolvendo pacientes com doença de Pompe com mais que 2 anos de idade. Foram excluídos estudos clínicos que não tivessem humanos e de doença de Pompe de início infantil. Além de ensaios clínicos e estudos de coorte, relatos de casos, estudos observacionais e análises estatísticas foram considerados para inclusão na análise devido à pequena população de pacientes com DPIT.	Não foram identificadas informações sobre isso, apenas que nenhuma análise estatística foi possível devido à heterogeneidade das populações de pacientes e os dados dos desfechos extraídos.	Ensaio clínico, estudos de coorte, relatos de caso, estudos observacionais e análises estatísticas.	TC6M, CVF, qualidade de vida e eventos adversos.	Níveis de creatina quinase (CK), e estado ambulatorial e necessidade de suporte ventilatório.

CVF: capacidade vital forçada. DPIT: doença de Pompe de início tardio. ECRs: ensaios clínicos randomizados. TC6M: teste de caminhada de seis minutos. TRE: terapia de reposição enzimática. WGMS: *Walton and Gardner-Medwin Scale*.

Estudo clínico randomizado e controlado

O estudo LOTS, realizado por van der Ploeg e colaboradores (2010)³⁵, é um estudo clínico randomizado, controlado por placebo, que analisou a alfa-glicosidase para o tratamento de pacientes com DPIT. Foram incluídos 90 pacientes entre 10 e 70 anos. Entre os desfechos do estudo, estavam dois desfechos de interesse para esse relatório: TC6min e a porcentagem de CVF.

Estudo de coorte com grupo comparador

Gungor et al (2013)¹⁰ é um estudo de coorte multicêntrico prospectivo, conduzido entre 2002 e 2011, avaliando os efeitos da TRE na sobrevida de pacientes adultos com início tardio da doença de Pompe. Nesse estudo, foram incluídos 283 pacientes com mediana de idade de 48 anos. O tempo de seguimento mediano foi de 6 anos (de 0,04 a 9 anos). Entre os pacientes acompanhados, 72% receberam TRE (no início do seguimento ou passaram a receber durante o seguimento do estudo). Foram incluídos pacientes com dados coletados até setembro de 2011, considerando-se como comparador o grupo de pacientes para os quais havia informação disponível e que estavam sendo acompanhados de 2002 em diante.

Estudos clínicos não randomizados e observacionais sem grupo comparador

Os estudos não possuem grupo comparador, foram conduzidos predominantemente na Europa e há sobreposição de pacientes entre os estudos. O período de seguimento variou de zero a 10 anos, com boa parte dos estudos relatando uma mediana ≥ 3 anos. Com relação aos desfechos o teste TC6 e a CFV foram os desfechos mais avaliados, sendo relatados em 16 e 20 publicações, respectivamente. Força e função muscular também foram desfechos frequentemente analisados. No que diz respeito aos participantes, o número incluído nos estudos foi heterogêneo, variando de 30 (mínimo segundo critério de elegibilidade) a 408. Todas as publicações incluíram uma população com idade média ≥ 40 anos, embora esse dado não tenha sido reportado em algumas das publicações.

As principais características dos estudos estão sumarizadas na **Tabela 3 e 4**, respectivamente. É importante ressaltar que há muita sobreposição de pacientes incluídos em mais de um estudo observacional – por exemplo o caso de Van der Meijden 2015, um estudo com dados de registro que inclui pacientes de outros estudos⁶¹, De Vries 2012 e 2017^{42,43} com pacientes já avaliados nos estudos Angelini 2012^{39,40}.

Tabela 3. Principais características dos estudos incluídos pelo NATS

Autor, ano, local	Delineamento	Recrutamento/ Coleta de dados	Braços do estudo	Desfechos analisados	Tempo de seguimento
Alonso-Pérez 2019, Espanha ³⁷	Observacional não comparado	NR	Alfa- α -glicosidase (posologia NR) n= 36	Progressão radiológica por ressonância magnética muscular quantitativa; testes de função muscular; CVF; atividades da vida diária; qualidade de vida ^a	4 anos
Anderson 2014, Reino Unido ³⁸	Observacional não comparado	Dados coletados como parte do estudo <i>National Collaborative Study for Lysosomal Storage Disorders (NCS-LSD)</i>	Alfa- α -glicosidase (posologia NR): n=62	%CVF; dependência de ventilação; mobilidade; TC6; força muscular e índice de massa corporal	NR
Angelini 2012, Itália ⁴⁰	Observacional não comparado	Estudo conduzido em 19 centros neuromusculares italianos	Alfa- α -glicosidase 20mg/kg n=74	TC6; CVF; incapacidade motora global (Escala Walton e Gardner-Medwin); função cardíaca (ecocardiografia); creatinina quinase; eventos adversos	Até 4 anos Grupo A: 12-23 meses Grupo B: 24-35 meses Grupo C: mais de 36 meses
Angelini 2012, Itália ³⁹	Observacional não comparado	Subgrupo de pacientes do estudo Angelini 2012, Itália ⁴⁰	Alfa- α -glicosidase 20mg/kg n=40	TC6; Escore GSGC; Escala Walton e Gardner-Medwin	Até 4 anos
Clemens 2017, NR ⁴¹	Observacional não comparado	Pacientes incluídos nos estudos NCT00158600 (LOTS) e NCT00455195 (extensão do estudo LOTS)	Alfa- α -glicosidase (posologia NR) n=68	CVF; TC6	Até 9 anos
De Vries 2012, Holanda ⁴²	Observacional não comparado	Estudo conduzido no Centro de Doenças Lisossomais e Metabólicas do <i>Erasmus MC University Medical Center</i> - Rotterdam	Alfa- α -glicosidase 20mg/kg bissemanal n=69	Força muscular (por MRC); função muscular (por QMFT); função pulmonar (por CVF); sinais vitais; eventos adversos	Mediana: 3 anos
De Vries 2017, Holanda ⁴³	Observacional não comparado	Estudo conduzido como parte do estudo De Vries 2012, Holanda ³⁶	Alfa- α -glicosidase 20mg/kg bissemanal n=73	Efeito de variantes de α -glicosidase ácida na formação de anticorpos; reações associadas à infusão; efeitos neutralizantes de anticorpos contra α -glicosidase ácida humana recombinante; efeito dos anticorpos no resultado clínico	Mediana: 3 anos
Estudo COMET, multicêntrico ^{44,54}	Ensaio clínico sem grupo controle – incluído como série de casos	Realizado em 55 locais de estudo em 20 países	Alfa- α -glicosidase 20mg/kg bissemanal (n = 49) Alfa- β -glicosidase 20mg/kg bissemanal (n = 51)	Função pulmonar (por CVF); morbidade; mortalidade; resistência funcional (por TC6); força muscular inspiratória e expiratória	49 semanas

Autor, ano, local	Delineamento	Recrutamento/ Coleta de dados	Braços do estudo	Desfechos analisados	Tempo de seguimento
Estudo PROPEL, multicêntrico ⁵⁶	Ensaio clínico sem grupo controle – incluído como série de casos	Estudo conduzido em 62 centros médicos neuromusculares e metabólicos em 24 países	Alfa- <i>alglicosidase</i> 20mg/kg bissemanal n= 38	Varição em relação à linha de base dos testes: TC6; CVF; PROMIS; GSGC	1 ano
Estudo STIG, multicêntrico ⁴⁹	Observacional não comparado	Estudo conduzido em cinco centros de cuidado neuromusculares	Alfa- <i>alglicosidase</i> (posologia NR) n=68	Força muscular (por MRC); resistência funcional (por TC6); função pulmonar (por CVF); reações associadas à infusão; eventos adversos e concentração máxima de anticorpos anti ácido <i>alglicosidase</i>	Mediana: 6,50 anos (3-14)
Filosto 2019, Itália ⁴⁵	Observacional não comparado	NR	Alfa- <i>alglicosidase</i> 20mg/kg n=64	MRC; TC6; CVF na posição sentada; escore GSGC	Até 8 anos
Gungor 2013, multicêntrico ⁴⁶	Observacional não comparado	Dados coletados da The International Pompe Association (IPA)/Erasmus MC Pompe Survey	Alfa- <i>alglicosidase</i> (posologia NR) n= 163	Gravidade e impacto da fadiga (por FSS); função pulmonar (por CVF) Para pacientes holandeses: força muscular (por MRC); depressão (por HADS-D)	Mediana: 3 anos (0,5-8)
Gungor 2016, multicêntrico ⁴⁷	Observacional não comparado	Dados coletados da The International Pompe Association (IPA)/Erasmus MC Pompe Survey	Alfa- <i>alglicosidase</i> (posologia NR) n=174	Qualidade de vida (por SF-36); participação nas atividades de vida diária (por RHS)	Mediana: 4 anos (0,5-8)
Harlaar 2019, França e Holanda ³³	Observacional não comparado	Pacientes incluídos nos estudos NCT00158600 (LOTS) e NCT00455195 (extensão do estudo LOTS)	Alfa- <i>alglicosidase</i> 20mg/kg bissemanal n= 30	Resistência funcional (por TC6); força muscular (por MRC e QMT); função pulmonar (CVF); PEmáx; Plmáx; eventos adversos; descontinuação do tratamento	Mediana: 9,8 anos (IQR 8,3-10,2)
Kuperus 2017, Holanda ⁵¹	Observacional não comparado	Estudo conduzido no Centro de Doenças Lisossomais e Metabólicas do Erasmus MC University Medical Center - Rotterdam	Alfa- <i>alglicosidase</i> 20mg/kg bissemanal n=88 Sem tratamento: n=14	Força muscular (por MRC e dinamômetro manual), função muscular (por QMFT), TC6, função pulmonar (por CVF); PEmáx; Plmáx; atividades de vida diária (por R-PAct) reações infusionais, descontinuação do tratamento e mortalidade.	Mediana: 5 anos
Kuperus 2018, Holanda ⁵²	Observacional não comparado	Este estudo foi parte de um estudo aberto prospectivo de centro único	Alfa- <i>alglicosidase</i> (posologia NR) n= 112	Força muscular (por MRC e dinamômetro manual); função muscular (por QMFT); resistência muscular (por TC6); função pulmonar (por CVF); atividades da vida diária (por R-PAct)	5 anos
Nagura 2019, Japão ⁵³	Observacional não comparado	Dados coletados de histórico de pacientes	Alfa- <i>alglicosidase</i> 20 mg/kg bissemanal n=63	Eventos adversos; reações relacionadas à infusão; efetividade (CVF e TC6); taxa de sobrevivida; número de óbitos	9 anos
Regnery 2012, Alemanha ⁵⁵	Observacional não comparado	Pacientes incluídos em estudo anterior (Strothotte et al. 2010).	Alfa- <i>alglicosidase</i> 20mg/kg bissemanal n=38	Atividade funcional do corpo todo (Walton Gardner Medwin Score); atividade funciona do braço (por AFT); força muscular (por MRC); função pulmonar (por CVF); qualidade de vida (por SF-36)	36 meses

Autor, ano, local	Delineamento	Recrutamento/ Coleta de dados	Braços do estudo	Desfechos analisados	Tempo de seguimento
Semplicini 2020, França ⁵⁷	Observacional não comparado	Dados coletados do <i>Pompe Registry - French Pompe Registry</i>	Alfa- <i>glucosidase</i> 20mg/kg bissemanal n=158	Função motora (TC6 e MFM); função respiratória (CVF, PEmáx e PImáx);	Mediana: 5,34 anos
Shirilla, multicêntrico 2010 ⁵⁸	Observacional não comparado	Dados coletados do <i>Pompe Registry</i>	Alfa- <i>glucosidase</i> 20mg/kg bissemanal n=706 Alfa- <i>glucosidase</i> (com ajuste de dose) n=59	TC6; CVF; teste de força muscular	NR
Stockton 2020, multicêntrico ⁵⁹	Observacional não comparado	Dados coletados do <i>Pompe Registry</i> (NCT00231400)	Alfa- <i>glucosidase</i> (posologia NR) n=396	%CVF prevista	Mediana 4,0 anos (IQR 2,7-4,6)
Van der Meijden 2015, multicêntrico ⁶¹	Observacional não comparado	Dados coletados da The International Pompe Association (IPA)/Erasmus MC Pompe Survey	Alfa- <i>glucosidase</i> : n=265 Sem tratamento: n=143	Questionário Pompe (relacionado à Pompe Survey); fadiga (por FSS); participação na vida diária (por RHS); qualidade de vida (por SF-36)	Mediana: 5 anos (de 0 a 10 anos)
Van der Meijden 2018, multicêntrico ⁶⁰	Observacional não comparado	Dados coletados da The International Pompe Association (IPA)/Erasmus MC Pompe Survey	Alfa- <i>glucosidase</i> ^b (posologia NR): 126 grupo uso de cadeira de rodas 125 grupo uso de suporte respiratório	Redução do risco de um paciente precisar de cadeira de rodas ou suporte respiratório	6 anos
Vanherpe 2020, Bélgica ⁶²	Observacional não comparado	Dados coletados de sete centros de referência neuromuscular na Bélgica e do <i>Pompe Registry</i>	Alfa- <i>glucosidase</i> (posologia NR) n= 52	CVF na posição sentada e supina; TC6; TC10; MRC, questionário ActivLim (acrônimo de "ACTIVity LIMitations")	8,1±4 anos

a. O estudo apresenta somente a análise estatística relativa à fração de gordura observada no exame de imagem, os demais resultados não foram relatados ou foram comentados apenas em valores absolutos. b. Houve sobreposição de 131 pacientes entre os grupos, não foi informado quantos pacientes, do total, estavam em uso de TRE.

NR: não reportado.

Fonte: elaboração própria

Tabela 4. Principais características dos pacientes dos estudos primários incluídos pelo NATS

Autor, ano, local	n	Idade ^a	Idade no início dos sintomas	Suporte ventilatório	Uso de cadeira de rodas	Crítérios de inclusão
Alonso-Pérez 2019, Espanha ³⁷	36	NR	NR	NR	NR	Pacientes diagnosticados com Pompe de início tardio
Anderson 2014, Reino Unido ³⁸	62	46,5±13,8	39,7±15,2	43%	16,4%	Pacientes adultos diagnosticados com Pompe de início tardio
Angelini 2012, Itália ⁴⁰	74	43±15,4	28,3±15	36%	9,46%	Pacientes diagnosticados com Pompe de início tardio do tipo 2; idade de início da doença ≥ 2 anos; presença de sinais e sintomas da doença (p.e. pelo menos grau 1 na escala de Walton)
Angelini 2012, Itália ³⁹	40	51±13	NR	35%	0	Pacientes diagnosticados com Pompe de início tardio do tipo 2; idade entre 5 e 80 anos; duração de tratamento de pelo menos 12 meses
Clemens 2017, NR ⁴¹	68	45,8 (16-70)	28,7 (2,7-53,6)	38%	NR	Pacientes diagnosticados com Pompe que receberam até 9 anos de tratamento com alfa- <i>glucosidase</i> e que foram incluídos nos estudos NCT00158600 e NCT00455195
De Vries 2012, Holanda ⁴²	69	NR	30,8 (1,4-62)	36%	39%	Pacientes diagnosticados com Pompe; maiores de 18 anos; não tratados previamente com alfa- <i>glucosidase</i> ; tratados por no mínimo 5 meses; sintomáticos
De Vries 2017, Holanda ⁴³	73	NR	32,1 (1,4-62,2)	30%	33%	Crítérios adicionais: início do tratamento entre 2005 e 2010 e disponibilidade de amostras de sangue imediatamente antes o início da TRE e durante TER aos 6, 12 e aproximadamente 36 meses
Estudo COMET, multicêntrico ^{44,54}	49	48,1±14,2	NR	NR	NR	Pacientes diagnosticados com Pompe; idade ≥ 3 anos; sem tratamento prévio para a doença; capazes de realizar medidas repetidas da CVF
Estudo PROPEL, multicêntrico ⁵⁶	38	NR	NR	NR	NR	Pacientes diagnosticados com Pompe de início tardio; idade ≥ 18 anos; peso corporal ≥ 40kg
Estudo STIG, multicêntrico ⁴⁹	68	45,3±14,9	41,78±15,76	33,8%	4,4%	Pacientes diagnósticos com Pompe; idade ≥ 8 anos; capazes de fornecer TCLE; administração de TER por pelo menos 3 anos
Filosto 2019, Itália ⁴⁵	64	46,5±17,6	NR	NR	NR	Pacientes diagnosticados com Pompe de início tardio que estavam em TRE com alfa- <i>glucosidase</i> 20mg/kg a cada 2 semanas
Gungor 2013, multicêntrico ⁴⁶	163	NR	NR	50%	52%	Pacientes diagnosticados com Pompe com idade ≥ 18 anos em uso de TRE e que tiveram pelo menos 6 meses de acompanhamento antes e após TRE

Autor, ano, local	n	Idade ^a	Idade no início dos sintomas	Suporte ventilatório	Uso de cadeira de rodas	Crítérios de inclusão
Gungor 2016, multicêntrico ⁴⁷	174	NR	NR	48%	52%	Pacientes com Pompe e idade ≥ 18 anos em uso de TRE e que tiveram com 6 meses ou mais de acompanhamento antes e após TRE
Harlaar 2019, França e Holanda ³³	30	49 (41-60)	NR	23%	23%	Pacientes incluídos no estudo NCT00158600; evidência de fraqueza muscular; %CVF entre 30% e 80% na posição ortostática, com queda postural (posição supina) da CVF de 10% (em litros); sem VI e sem VNI enquanto acordado e ereto
Kuperus 2017, Holanda ⁵¹	102 88 intervenção 14 sem tratamento	52 (24-76)	33 (1-62)	26%	31%	Pacientes diagnosticados com Pompe; idade > 18 anos; sintomáticos; que não receberam TRE antes da inclusão no estudo
Kuperus 2018, Holanda ⁵²	112	49 (1 – 76)	31 (0 – 62)	22%	31%	Pacientes diagnosticados com Pompe que carregavam a variante GAA c.-32-13 T> G (IVS1) em um alelo e uma variante GAA totalmente deletéria (“null”) no outro alelo
Nagura 2019, Japão ⁵³	63	Juvenil: 4,7 (0,1-15) Tardio: 32,6 (16,7-72,7)	Juvenil: 15,1 (1,4-48,2) Tardio: 42,0 (18,6-72,6)	NR	NR	Pacientes diagnosticados com Pompe no Japão que receberam tratamento continuado com alfa- <i>gl</i> cosidase por 9 anos, de junho de 2007 a junho de 2016
Regnery 2012, Alemanha ⁵⁵	38	53 (27 – 73)	36,2±10,5	34%	16%	Pacientes diagnosticados com Pompe de início tardio
Semplicini 2020, França ⁵⁷	158	50,3 (IQR 40,8 – 62,0)	36,5±14,5	51,3%	18,4%	Pacientes diagnosticados com Pompe que assinaram o TCLE
Shirilla, multicêntrico 2010 ⁵⁸	765	NR	NR	NR	NR	Pacientes diagnósticos com Pompe de início tardio em TRE em julho de 2019
Stockton 2020, multicêntrico ⁵⁹	396	45,0 (34,8 – 57,2)	33,7 (17,0 – 45,0)	16%	6,1%	Pacientes diagnosticados com Pompe de início tardio; registrados no <i>Pompe Registry</i> ; CVF válida para pacientes ≥ 5 anos de idade; CVF basal <150%
Van der Meijden 2015, multicêntrico ⁶¹	408 265 intervenção 143 sem tratamento	47 (2 – 81)	29 (0 – 65)	41%	34%	Pacientes diagnosticados com Pompe incluídos na <i>Pompe Survey</i>

Autor, ano, local	n	Idade ^a	Idade no início dos sintomas	Suporte ventilatório	Uso de cadeira de rodas	Critérios de inclusão
Van der Meijden 2018, multicêntrico ⁶⁰	235 ^a 189 (126) - cadeira de rodas; 177 (125) - suporte respiratório	47 (2-81)	7 (0-39)	38,6	41,3	Pacientes diagnosticados com Pompe; idade ≥ 18 anos; incluídos na <i>International Pompe Survey</i> . Inclui também pacientes que não utilizaram TRE.
Vanherpe 2020, Bélgica ⁶²	52	47,9±15,2	28,9±15,8	37%	N=1	Pacientes diagnosticados com Pompe de início tardio

a. O estudo incluiu 235 pacientes e avaliou dois grupos (1) risco de uso de cadeira de roda e (2) risco de uso de suporte ventilatório, contudo, houve sobreposição de 131 pacientes, não foi informado quantos pacientes, do total, estavam em uso de TRE. Entre parênteses está o número de pacientes que utilizou TRE em cada grupo.

IQR: intervalo interquartil; NR: não reportado.; TRE: terapia de reposição enzimática; TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido.

Fonte: elaboração própria

VERSÃO PRELIMINAR

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os desfechos de eficácia/efetividade apresentados pelo demandante foram: sobrevida e/ou mortalidade, distância percorrida do teste de caminhada de seis minutos, capacidade pulmonar total forçada e qualidade de vida. O NATS incluiu um desfecho adicional não relatado pelo demandante em seu dossiê como desfecho primário, o desfecho de segurança eventos adversos. Há muita sobreposição entre as populações analisadas nos vários estudos incluídos e uma dificuldade em identificar tal sobreposição em alguns deles, sobretudo quando reportados como resumo de congresso.

O demandante optou por apresentar os resultados de quatro revisões sistemáticas como forma de reforçar os achados de sua revisão embora isso não estivesse pré especificado mas não fica claro como foi realizada a elegibilidade para identificação dessas revisões e duas delas apresentavam falhas em desfechos críticos do AMSTAR 2 (avaliação do demandante, disponível no Anexo 4). Também apresenta resultados de metanálise de estudos não comparados (tipo antes e depois) conduzidas pelo próprio demandante e descrição de resultados de outros estudos observacionais não incluídos nessas metanálises.

O NATS descreve aqui os resultados para cada desfecho considerando sempre a hierarquia da evidência. São descritos os resultados das revisões sistemáticas para fins de comparação com os achados dessa revisão. Foi priorizada a descrição dos resultados do ECR e do estudo de coorte com grupo comparador por ser os estudos de melhor qualidade. Os resultados dos estudos observacionais não foram descritos detalhadamente porque estavam incluídos nas revisões sistemáticas e sendo estudos do tipo antes e depois havia maior risco de que suas análises e conclusões sofram o viés sistemático da ausência do grupo controle e a possibilidade de fenômeno de retorno às médias – os resultados desses estudos analisados pelo demandante são apresentados no Apêndice 2 com análise crítica do NATS.

Sobrevida e Mortalidade

Apenas duas revisões sistemáticas avaliam sobrevida e/ou mortalidade. Dornelles et al. (2021)⁶⁵ reportaram não ter encontrado estudos que apresentassem resultado para esse desfecho. Para mortalidade, por outro lado, foram analisados nove estudos (n=675) sobre pacientes que receberam a TRE com alfa-*glucosidase* para DPIT e reportaram que somente em cinco estudos houve mortes durante o período de seguimento e que a taxa de incidência de morte foi de 4,4 eventos para cada 1000 pessoas em ano, com IC de 95% variando entre 1,5 e 12,8, a partir de análise por modelo de efeitos randômicos.

Schoer e colaboradores²⁰, em 2017, por outro lado, descreveu, por meio de um *forest-plot*, um *hazard ratio* (HR) de 0,21 [IC 95% 0,11 a 0,41) para a sobrevida, em revisão sistemática com metanálise combinando o resultado de seis estudos^{10,26,38,40,93,94}: a coorte de Gungor et al (2013)¹⁰ e outros cinco estudos para os quais não havia sido identificado sobreposição com a amostra estudada de Gungor, uma vez que esse era o maior estudo disponível e com maior número de eventos. Dessa forma, dos estudos incluídos na revisão sistemática de Schoer et al (2017)²⁰ ao analisar sobrevida,

Gungor et al, 2013 incluiu 283 participantes e identificou 46 eventos, o estudo Angelini et al (2012) com 74 indivíduos e 1 evento, o estudo Anderson et al (2014) com 62 pacientes e nenhuma morte, os outros três estudos avaliavam 5 participantes cada um apenas. Os dados do comparador vieram exclusivamente da coorte de Gungor et al (2013)¹⁰, o que configura uma limitação importante. Não foram apresentados resultados de análise de heterogeneidade na revisão sistemática nem essa questão foi discutida no dossiê apresentado pelo demandante.

O único ECR identificado não avaliou mortalidade como desfecho do estudo³⁵, mas descreve que houve uma morte em 60 pacientes randomizados para a intervenção e não houve mortes no grupo controle. O demandante pondera que taxa baixa de eventos é esperada por não consistir em estudo de vida real, serem excluídos pacientes incapazes de deambular ou com necessidade de suporte ventilatório, e o tempo de seguimento ser curto (78 semanas), não permitindo a evolução para o óbito.

O resultado referente à sobrevida baseia-se sobretudo no estudo de Gungor et al (2013)⁴⁰, estudo durante o qual ocorreram 46 mortes, das quais 28 (61%) em pacientes que nunca receberam TRE, determinada a partir do número de pacientes que morreram entre 2002 e 2011. Foi realizada análise de sobrevida com ajustamento para idade, sexo, país e gravidade da doença (avaliada pelo uso de cadeira de rodas e suporte ventilatório). O risco de óbito foi 59% inferior no grupo intervenção (HR 0,41; IC 95% 0,19 a 0,87). Modelos com diferentes ajustamentos resultaram em estimativas pontuais de efeito semelhantes. Para a informação sobre mortalidade, as informações foram coletadas por meio de questionários anuais, que perguntavam aos pacientes sobre seu histórico médico, estado atual da doença, uso de cuidados e qualidade de vida. Quando os questionários não foram devolvidos, foi investigado se o paciente havia falecido. A data da morte foi notificada ou estimada como sendo a meio caminho entre a data de conclusão do último questionário e a data em que o próximo questionário deveria ter sido preenchido. O tempo de sobrevida foi avaliado a partir da data de entrada no estudo até a data do último acompanhamento ou até a morte. A associação entre a sobrevida global de pacientes adultos e o tratamento com TRE foi estimada usando modelos de regressão de risco. Fizeram dois modelos e, para ambos, usaram como covariáveis: idade, sexo, gravidade da doença (com base no uso de cadeira de rodas e ventilador) e país de residência. A TRE foi incluída como uma covariável dependente do tempo que assumiu o valor 0 antes do início do tratamento e mudou para 1 no início do tratamento (o paciente podia ser usado como seu próprio controle – antes do início da terapia). Em um modelo usaram todas as variáveis como tempo dependente e no segundo apenas a TRE.

O demandante deu enfoque aos resultados da revisão de Schooser et al²⁰ e apresentou dados de mortalidade bruta a partir de metanálise de estudos observacionais sem grupo comparador, do tipo antes e depois, e descrição dos resultados de outros estudos observacionais – Apêndice 2.

Teste de caminhada de 6 minutos (TC6min)

Os resultados de Dornelles e colaboradores (2021)⁶⁵, por meio de uma meta-análise, indicaram uma mudança

média de 36,6 metros (IC95%: 10,72; 62,48), avaliando dados de 14 estudos com análise dos pacientes antes e depois do tratamento – apesar de incluir o ECR, analisou apenas os dados do estudo de extensão do ECR na metanálise. Outra revisão recente, de Sarah e colaboradores (2021)⁶⁴, analisou dados de 419 pacientes para esse desfecho e verificaram uma melhora média de 32,2 metros maior durante o período observado comparando com os valores na linha de base (estudos incluídos avaliavam o antes e depois dos pacientes). Schoser et al. (2017)²⁰ demonstraram um efeito benéfico da TRE no TC6min nos grupos que receberam alfa-amilglicosidase em 12 meses, com uma melhora média 43 metros maior do que nos controles, com base em dados de 171 pacientes em tratamento em comparação com uma coorte histórica sem tratamento. Toscano et al. (2013)⁶⁶ também incluíram o TC6min entre seus desfechos de interesse e relataram dados de 122 pacientes, dos quais 77,9% melhoraram, 8,2% estabilizaram e 13,9% pioraram. Em todas essas revisões há sobreposição de estudos primários incluídos na avaliação.

O ECR LOTS avaliou o impacto da TRE no TC6min^{32,34-36}. A alfa-amilglicosidase promoveu uma melhora no TC6min em relação à linha de base, sendo estatisticamente superior ao placebo. A variação da distância percorrida em 6 minutos foi 28,12 metros superior ao placebo (IC 95%: 2,07; 54,17; p=0,03), sendo 7,5% superior à distância percorrida na linha de base. Esse resultado é clinicamente relevante ao permitir maior independência ao paciente para realizar atividades cotidianas.

O demandante cita resultados das revisões sistemáticas^{20,64-66} cujos resultados reforçam os achados do ECR, mostrando ampla variação no ganho de distância percorrida pelo TC6min. No apêndice 2 é possível consultar os resultados apresentados pelos estudos observacionais, incluindo duas metanálises apresentadas pelo demandante, comparando as médias pré e pós-tratamento reportadas em estudos não controlados, em uma abordagem do tipo antes e depois. Nessa abordagem, foram incluídos seis estudos, com dados do maior tempo de seguimento disponível para cada estudo^{30,36,38,40,51,55}, porém não foram incluídos resultados de estudos com número de participantes inferior a 30 pacientes. De acordo com essa metanálise apresentada pelo demandante, com o tratamento, teria havido incremento médio de 34,98 metros na distância percorrida (IC 95% 7,12 a 62,84; I²=0%; p=0,014) e, em análise de subgrupo de acordo com o tempo de seguimento, os resultados seriam consistentes em estudos que avaliaram o impacto em um tempo de seguimento inferior e superior a 12 meses.

Capacidade vital forçada

As quatro revisões sistemáticas avaliaram esse desfecho. Dornelles et al. (2021)⁶⁵ analisou dados de 15 estudos (n=348; seguimento médio de 36,8 meses) mostrando não haver nenhuma evidência de melhora durante performance de espirometria com alteração média dentro do grupo de 0,41% (IC95%: -0,3; 1,12%); essa conclusão foi reiterada pelos achados de outra revisão recentemente publicada (Sarah et al., 2022)⁶⁴ que incluiu 16 estudos (n=563; seguimento variando entre 6 meses e 7 anos) e mostrou estabilidade no quadro com resultado de 0,01% (IC95%: -2,48 a 2,45; p = 0,99) comparado à linha de base. Outras revisões sistemáticas publicadas anteriormente^{20,66} também trazem resultados

que sugerem que a TRE não melhora a função respiratória (medida por meio da CVF), mas que poderia reduzir a chance de piora do quadro quando compara os resultados à coorte histórica de pacientes não tratados.

O impacto da reposição enzimática na variação percentual do valor predito da CVF foi avaliado no ECR LOTS, sendo esse um dos desfechos primários, junto com a distância percorrida no TC6min^{32,34-36}. Não houve alteração significativa com o uso da alfa-*glucosidase* em relação à linha de base; contudo, houve piora estatisticamente significativa neste parâmetro no grupo placebo. Assim, a alfa-*glucosidase* teria sido eficaz em prevenir a piora ventilatória, com uma variação absoluta na CVF de 3,4% superior ao placebo (IC 95% 1,03 a 5,77; $p=0,006$). Os estudos de Wokke e Van der Beek relatam a evolução natural da doença de Pompe, referindo que há um declínio anual de 4,6% e 1,7% no percentual de CVF^{95,96}.

O demandante realizou metanálise comparando valores pré e pós-tratamento obtidos a partir de estudos não controlados, em uma abordagem do tipo antes e depois, na qual as médias pré e pós-tratamento são comparadas – apresentada no Apêndice 2. Nessa abordagem foram incluídos nove estudos^{27,29-31,36,38,40,42,55}, incluindo resultados de estudos com menos de 30 participantes, e os resultados corroboram os achados das revisões sistemáticas e do ECR.

Qualidade de vida

A revisão sistemática de Dornelles et al. (2021)⁶⁵ avaliou o desfecho qualidade de vida^{65,97}. Foram incluídos seis estudos, dos quais cinco usaram o questionário SF-36; não foi observado diferenças significativas na qualidade de vida geral e no componente mental. No entanto, houve uma diferença significativa no componente físico (DM 1,96; IC 95% 0,33 a 3,59). Outra revisão sistemática publicada em 2013⁶⁶ reportou que, para um grupo de 176 pacientes de nove estudos, 81,8% dos pacientes avaliados apresentaram pontuações abaixo da população total no início do estudo, sendo evidenciada melhora apenas em 8,3% destes (independente do tipo de método utilizado pelos estudos para avaliar essa diferença).

O ECR LOTS também avaliou o impacto da TRE no componente físico do *Study 36-Item Short Form Health Survey* (SF-36)^{32,34-36}. Não foi observada diferença em relação ao placebo para esse desfecho, com os valores obtidos em 78 semanas (variação de -0,37 (IC95% -3,83 a 3,09; $p=0,83$)).

No estudo de coorte multicêntrico, conduzido por Gungor et al⁴⁷ e no qual foram incluídos 174 pacientes com a forma tardia da doença de Pompe, os pacientes foram avaliados quanto a qualidade de vida com o instrumento SF-36, sendo acompanhados por um período mediano de 4 anos (0,5 a 8 anos). Antes do tratamento com reposição enzimática, observava-se uma deterioração no componente físico do SF-36, com o escore reduzindo 0,73 por ano (IC 95% 0,39 a 1,07). O escore melhorou nos primeiros dois anos após o início da terapia (1,49 por ano; IC 95% 0,76 a 2,21), permanecendo estável a seguir. O estudo refere ainda que não foi observada variação no componente mental do SF-36.

6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Das revisões incluídas, Toscano et al. (2013)⁶⁶ indicaram eventos adversos para 38 de 303 pacientes totais (somados de 33 estudos), sendo que apenas 4 foram considerados severos ou graves (hemorragia traqueal fatal, enfisema grave e pneumotórax durante o tratamento, pneumotórax e edema de língua grave). A revisão sistemática mais recentemente publicada que abordou esse desfecho foi Dornelles et al. (2021)⁶⁵, com 14 estudos incluídos, sendo que cinco deles apresentou uma média de incidência de eventos adversos graves de 4,19 casos em 367 pacientes incluídos na análise por efeito randômico. Sobre a presença de anticorpos anti-alfa alglucosidase, esse valor foi maior: 42,63 em 323 participantes analisados pelo mesmo modelo.

No estudo clínico LOTS^{32,34-36}, a frequência de eventos adversos foi similar nos dois grupos (53,3% grupo intervenção e 56,7% no grupo placebo), sendo cefaleia, nasofaringite e queda os mais relatados. No geral, eventos foram considerados de gravidade leve a moderada e não relacionados ao medicamento do estudo. Reações relacionadas com a infusão ocorreram em 28% dos pacientes que receberam a alfa-alglucosidase e em 23% dos pacientes que receberam placebo. Reações anafiláticas, alérgicas e associadas à infusão ocorreram em cerca de 5% e 8% dos pacientes que receberam a intervenção, não sendo relatadas no grupo placebo. Cabe a ressalva de que o grupo controle contava com a metade do número de participantes (30). Nos pacientes que receberam a TRE, três apresentaram reações anafiláticas: manifestações cutâneas e respiratórias ocorreram em dois pacientes e edema de língua grave e um paciente. Desses pacientes, dois apresentaram anticorpos IgE contra a alfa-alglucosidase e dois se retiraram do estudo. Um paciente do grupo placebo saiu do estudo em decorrência de cefaleia. Anticorpos IgG anti-alglucosidase alfa foram detectados em 61% dos pacientes do grupo intervenção, com tempo médio de soroconversão de quatro semanas. Não foi encontrada relação entre a presença destes anticorpos e a ocorrência de eventos adversos ou comprometimento da eficácia nos desfechos analisados. Houve uma morte durante o estudo, que não foi associada ao uso do medicamento (isquemia de tronco cerebral).

6.4 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante

Os estudos incluídos na revisão sistemática conduzida pelo demandante foram adequadamente avaliados utilizando ferramentas apropriadas de acordo com o delineamento em questão: *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0) para ECR; *Newcastle-Ottawa Scale* para estudos observacionais comparados; *JB1 tool Checklist for Case Series* para estudos observacionais não comparados. Também foi avaliada a qualidade metodológica das revisões sistemáticas usando o AMSTAR-2. Os resultados completos e racional da avaliação feita pelo demandante podem ser consultados no Anexo 4. De acordo com o demandante, para todos os desfechos de interesse, o ECR apresentou baixo risco de viés em todos os domínios do Rob 2.0, sendo classificado com baixo risco de viés geral; concordamos com a avaliação.

Também não houve discordância em relação à outras avaliações do risco de viés para a coorte e para os demais estudos. Entretanto, identificamos a falta de análise do risco de viés de quatro estudos^{41,46,47,49} no dossiê encaminhado pelo demandante.

6.5 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do NATS

O NATS reavaliou a qualidade metodológica das revisões sistemáticas e dos estudos primários incluídos neste parecer empregando as mesmas ferramentas empregadas pelo demandante.

Revisões sistemáticas e meta-análises

As revisões sistemáticas incluídas foram consideradas de qualidade baixa ou criticamente baixa como mostrado no Quadro 6, apresentando falhas metodológicas que limitam as interpretações sobre suas conclusões. O item “fornecimento de listas completas dos estudos excluídos com justificativa após leitura na íntegra” não foi cumprido em nenhuma das revisões. Somente a revisão de Dornelles et al (2021)⁶⁵ apresentou avaliação do risco de viés dos estudos incluídos embora sem discutir como esses vieses poderiam limitar as conclusões das meta-análises apresentadas.

Quadro 6. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas – AMSTAR 2

Domínio	Schooser et al., 2017	Sarah et al., 2021	Dornelles et al., 2021	Toscano et al., 2013
1-As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim	Sim
2- A revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	Não	Sim	Sim	Não ^a
3-Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim
4-Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	Sim	Sim	Sim	Não
5-Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim	Sim	Sim	Sim
6-Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Não	Não	Sim	Não
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	Não	Não	Não	Não
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim	Não	Sim	Não
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Não	Não	Sim	Não
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não	Não	Não	Não
11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	Sim	Sim	Sim	Não conduzida metanálise
12- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Não	Não	Não	Não conduzida metanálise
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Não	Não	Não	Não
14-Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Não	Não	Sim	Não
15-Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Não	Não	Não	Não conduzida metanálise
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim
Avaliação Geral	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Baixa	Criticamente baixa

Fonte: Elaboração própria

Ensaio clínico randomizado

Na avaliação do risco de viés do ensaio clínico LOTS pela ferramenta RoB 2.0, dois membros da equipe do NATS avaliaram os domínios por desfecho de forma independente. Discrepâncias na avaliação foram resolvidas por discussão e consenso, ou com a consulta de um terceiro membro. O NATS classificou o desfecho de segurança (eventos adversos) como apresentando ALGUMAS PREOCUPAÇÕES, uma vez que os pesquisadores e o patrocinador decidiam se os eventos adversos relatados pelos pacientes eram relacionados à terapia ou não. O demandante considerou o estudo livre de viés em todos os domínios (**Quadro 7**). O impacto deste julgamento provavelmente impacta na certeza dos resultados para o desfecho de segurança.

Quadro 7. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados com a ferramenta RoB 2.0 pa equipe do NATS.

Estudo	Randomização	Desvio da intervenção pretendida	Dados de resultados faltantes	Mensuração desfecho	Seleção resultado	Viés global
LOTS	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Algumas preocupações	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés

Legenda de cores: VERDE = baixo risco de viés ; AMARELO = algumas preocupações ; VERMELHO = alto risco de viés

Fonte: elaboração própria

Estudo de coorte com grupo comparador

A coorte de Gungor e colaboradores foi avaliada de acordo com a ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale*⁹⁸. O demandante concluiu que o estudo apresentou representatividade adequada do grupo exposto, confiança na aferição da exposição, certeza da exclusão de indivíduos com o desfecho, ajustamento para confundidores, aferição adequada do desfecho, seguimento longo suficiente para desenvolvimento do evento e descreveram perdas de seguimento. A avaliação completa do risco de viés desse estudo é apresentada no **Quadro 8**. Entretanto, considera-se que há risco de viés moderado para o estudo uma vez que não ganhou estrela no domínio comparabilidade (critérios da *Agency for Healthcare Research and Quality*).

Estudos clínicos não randomizados e observacionais sem grupo comparador

O risco de viés foi avaliado pelo NATS de acordo com a ferramenta *JBI tool Checklist for Case Series*⁹⁹, como descrito no **Quadro 9**. Somente três estudos^{47,49,60} apresentaram risco de viés moderado, todos os demais apresentaram risco alto ou muito alto de viés.

Quadro 8. Avaliação do risco de viés do estudo de coorte com grupo comparador (Gungor et al, 2013) - ferramenta *Newcastle Ottawa Scale*.

SELEÇÃO				COMPARABILIDADE		DESFECHO	
Representatividade adequada do grupo exposto	Seleção adequada do grupo não exposto	Confiança na aferição da exposição	Certeza da exclusão de indivíduos com o desfecho	Ajustamento para confundidores	Aferição adequada do desfecho	Seguimento longo suficiente para desenvolvimento do evento	Perdas de seguimento
Sim	Não aplicável	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não aplicável

Fonte: elaboração própria.

Quadro 9. Avaliação do risco de viés dos estudos clínicos não randomizados e observacionais sem grupo comparador

Estudo	Crítérios de inclusão	Medida adequada da condição	Método adequado de identificação da condição	Inclusão consecutiva de participantes	Inclusão completa de participantes	Clareza da caracterização sócio-demográfica	Clareza da caracterização clínica	Relato de desfechos e seguimento	Clareza sobre a região geográfica/população	Adequabilidade da análise estatística	Risco de viés
Alonso-Pérez 2019 ³⁷	não	sim	sim	incerto	incerto	não	não	sim	incerto	não	Muito alto
Anderson, 2014 ³⁸	incerto	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	sim	incerto	sim	Alto
Angelini, 2012 ⁴⁰	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	sim	incerto	sim	Alto
Angelini, 2012 ⁴⁰	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	sim	incerto	sim	Alto
Clemens 2017 ⁴¹	não	incerto	incerto	incerto	incerto	não	não	sim	incerto	não	Muito alto
De Vries, 2012 ⁴²	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	sim	incerto	sim	Alto
De Vries, 2017 ⁴³	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	sim	incerto	sim	Alto
Estudo COMET ^{44,54}	sim	sim	sim	incerto	incerto	não	não	sim	incerto	sim	Muito alto
Estudo PROPEL ⁵⁶	incerto	incerto	incerto	incerto	incerto	incerto	incerto	sim	incerto	sim	Muito alto
Estudo STIG ⁴⁹	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	sim	sim	sim	Moderado

Estudo	Crêterios de inclusão	Medida adequada da condi�o	Método adequado de identifica�o da condi�o	Inclusão consecutiva de participantes	Inclusão completa de participantes	Clareza da caracteriza�o sócio-demográfica	Clareza da caracteriza�o clínica	Relato de desfechos e seguimento	Clareza sobre a região geográfica/popula�o	Adequabilidade da análise estatística	Risco de viés
Filosto, 2019 ⁴⁵	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	sim	incerto	sim	Alto
Gungor 2013 ⁴⁶	sim	incerto	incerto	incerto	incerto	incerto	incerto	sim	sim	sim	Muito alto
Gungor 2016 ⁴⁷	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	sim	sim	sim	Moderado
Harlaar 2019 ³³	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	sim	não	sim	Alto
Kuperus, 2018 ⁵²	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	sim	incerto	sim	Alto
Kuperus, 2017 ⁵¹	sim	sim	sim	não	incerto	sim	sim	sim	incerto	sim	Alto
Nagura, 2019 ⁵³	incerto	sim	sim	não	incerto	sim	sim	sim	incerto	sim	Alto
Regnery, 2012 ⁵⁵	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	sim	incerto	sim	Alto
Semplicini 2020 ⁵⁷	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	sim	incerto	sim	Alto
Shirilla, 2020 ⁵⁸	não	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	sim	sim	incerto	Alto
Stockton, 2020 ⁵⁹	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	sim	incerto	sim	Alto
Van der Meijden, 2018 ⁶⁰	sim	sim	sim	não	sim	sim	sim	sim	sim	sim	Moderado
Van der Meijden, 2015 ⁶¹	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	sim	incerto	não	Alto
Vanherpe, 2020 ⁶²	incerto	incerto	sim	incerto	incerto	sim	sim	sim	incerto	sim	Muito alto

Legenda de cores para domínios: VERDE = resposta "SIM" ; AMARELO = resposta "INCERTO"; LARANJA = resposta "NÃO";

Legenda de cores para risco de viés: VERDE = baixo risco de viés ; AMARELO = moderado risco de viés ; LARANJA = alto risco de viés ; VERMELHO = muito alto risco de viés.

6.6 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante

O demandante ponderou a evidência global através da aplicação do sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) e o demandante apresentou explicações para os julgamentos nas notas de rodapé (Figura 2).

Figura 2. Avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE conduzida pelo demandante

Número dos estudos e delineamento	Avaliação da qualidade					Número de eventos/pacientes		Efeito em comparação a cuidados usuais		Qualidade da evidência
	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alfa- alglicosidase	Cuidados usuais	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Mortalidade (dados de Schoser 2017²¹)										
6, observacionais	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	grande tamanho de efeito	--	35,4% (Gungor 2013)	HR 0,21 (0,11 a 0,41)	280 menos por 1.000 (de 315 menos para 209 menos) ^b	⊕⊕⊕○ MODERADA
Teste de caminhada de 6 minutos (seguimento: 78 semanas)										
1, ECR ⁶⁷	não grave ^c	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	--/60	--/30	-	DM 28,12 metros mais (2,07 mais para 54,17 mais) ^e	⊕⊕⊕○ MODERADA
Capacidade vital forçada (% em relação ao predito; seguimento: 78 semanas)										
1, ECR ⁶⁷	não grave ^c	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	--/60	--/30	-	DM 3,4% mais (1,03 mais para 5,77 mais) ^f	⊕⊕⊕○ MODERADA
Qualidade de vida										
5, ECR e observacionais ⁶⁷	não grave ^c	grave ^e	grave ^h	não grave	nenhum	Resultados variáveis. ECR LOTS não encontrou diferença em relação ao placebo. Estudo de coorte de Gungor 2016 observou queda no escore do SF-36 (componente físico) pré-tratamento, com melhora significativa nos dois anos após início do tratamento. Estudos menores com resultados inconclusivos.				⊕⊕○○ BAIXA
Segurança										
1, ECR ⁶⁷	não grave ^c	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	A frequência de eventos adversos foi 53,3% no grupo alfa- alglicosidase e 56,7% no grupo placebo; a frequência de eventos adversos sérios foi 22% no grupo alfa- alglicosidase e 20% no grupo placebo. A maior parte dos eventos foram de gravidade leve ou moderada e não considerados relacionados ao tratamento. Reações infusionais ocorreram em 28% dos pacientes do grupo alfa- alglicosidase e 23% dos pacientes do grupo placebo, sendo a grande maioria leve ou moderada e resolvida sem necessidade de interrupção do tratamento.				⊕⊕⊕○ MODERADA

a. Não foi reduzido nível de evidência pois comparado a estudos observacionais, o conjunto de evidências apresenta adequado rigor metodológico (desenho prospectivo e ajustamento para confundidores através de análise multivariável).

b. Redução de risco corresponde a NNT de 3,5 (IC 95% 3,2 a 5) em quatro anos. Valores estimados aplicando o HR (e seus intervalos de credibilidade) estimado por Schoser 2017 ao risco basal correspondente aos pacientes sem tratamento com TRE na coorte de Gungor 2013 (equivalente a 35,4% em um período mediano de 4 anos).

c. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, comparado a placebo, bem delineado, com baixo risco de viés de acordo com a ferramenta RoB 2.0.

d. Pequeno número de pacientes incluídos no ECR (n = 90).

e. Os resultados são consistentes em estudos observacionais ou de intervenção do tipo antes e depois (que comparam o período pós-tratamento com o período pré-tratamento), com tempo de seguimento maior de 12 meses. Metanálise com cinco estudos e 240 pacientes mostrou, após o tratamento, aumento médio de 35,44 metros (IC 95% 7,11 a 63,76) na distância percorrida, em comparação com o período pré-tratamento.

f. Os resultados são consistentes em estudos observacionais ou de intervenção do tipo antes e depois (que comparam o período pós-tratamento com o período pré-tratamento), com tempo de seguimento maior de 12 meses. Metanálise com seis estudos e 219 pacientes mostrou, após o tratamento, redução média de 0,45% (IC 95% -3,65% a +2,76%), indicando que o tratamento com alfa-
alglicosidase é efetivo em prevenir a piora da capacidade ventilatória de pacientes com doença de Pompe.

g. Resultados incongruentes entre ECR e estudos observacionais.

h. Qualidade de vida abordada de forma indireta através do componente físico do SF-36, majoritariamente.

DM: diferença de médias; ECR: ensaio clínico randomizado; HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; SF-36: *Study 36-Item Short Form Health Survey*.

Fonte: material do demandante

Para o desfecho mortalidade, a qualidade da evidência foi considerada moderada pelo demandante, com aumento da certeza da evidência devido à grande magnitude de efeito reportada na revisão sistemática de Schoser et al (2017). O demandante pontua que de acordo com o GRADE, o nível de evidência é aumentado em um nível no caso de ser observada medida de associação (RR ou HR) inferior a 0,5, em estimativa precisa^{72,73}. Cabe ressaltar que esse achado provém de uma revisão sistemática com qualidade criticamente baixa e alguns aspectos precisam ser considerados como o fato de que tamanha magnitude de efeito é incomum quando intervenções são testadas em ensaios randomizados, e

que os estudos observacionais incluídos na metanálise apresentavam limitações metodológicas importantes, portanto manter o risco de viés sem rebaixamento no GRADE poderia ser questionado, além do baixo número de eventos da análise exceto pelo estudo de coorte (Gungor et al, 2013).

Para os desfechos TC6min, capacidade vital forçada e segurança, a qualidade da evidência foi classificada como moderada, sendo penalizada por imprecisão por ser proveniente de estudo com pequeno tamanho amostral. Para o desfecho qualidade de vida, a qualidade da evidência foi classificada como baixa pois é proveniente de estudos observacionais, além de ensaio clínico randomizado, que mostram resultados inconsistentes entre si.

6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com NATS

O NATS também conduziu a avaliação da certeza geral das evidências utilizando a ferramenta GRADE para cada desfecho, conforme apresentado no Quadro 10. Nós consideramos para o GRADE apenas os estudos primários com grupo comparador (ensaio clínico e coorte) por considerar que foram os estudos de mais robustos e porque os resultados das revisões sistemáticas são baseados nos resultados de estudos do tipo antes e depois, muitos deles com risco de viés alto ou incerto. A avaliação foi feita por dois membros da equipe do NATS, por desfecho, de forma independente. Discrepâncias na avaliação foram resolvidas por discussão e consenso, ou com a consulta de um terceiro membro. A certeza geral do corpo de evidência foi considerada baixa para o desfecho de sobrevida, em virtude de o estudo ter sido observacional e ter apresentado problemas relacionados ao confundimento, mesmo com ajuste deste às características basais dos grupos, além de ter incluído pequeno número de pacientes/desfechos incluídos. A certeza geral do corpo de evidência foi considerada moderada para os desfechos de teste de caminhada de 6 minutos e capacidade funcional forçada, em virtude de o estudo ter incluído pequeno número de pacientes. A certeza geral do corpo de evidência foi considerada baixa para o desfecho de segurança, em virtude de o estudo ter incluído pequeno número de pacientes/desfechos, e por problema na avaliação do desfecho uma vez que os pesquisadores e o patrocinador definiram se os eventos adversos relatados eram decorrentes do tratamento ou não.

Quadro 10. Avaliação da certeza das evidências realizada pelos pareceristas do NATS

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA							Nº de PACIENTES		RESULTADOS		
Nº Estudos Nº pacientes	Referências	Risco viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alternativa	Comparador	Efeito	Confiança	Desfecho
Sobrevida											
1 estudo observacional 283 pacientes	Gungor et al., 2013	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	-	204/283	79/283	46 mortes, sendo 28 (61%) em pacientes que nunca receberam TRE. O risco de óbito foi 59% inferior no grupo intervenção: HR [IC 95%] 0,41 (0,19 a 0,87; p=0,02). Resultado ajustado considerando características basais dos pacientes.	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Teste de caminhada (60 dias)											
1 ECR 90 pacientes	van der Ploeg et al., 2010	não grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	-	60/90	30/90	DM [IC 95%] 28,12 metros (2,07 a 54,17)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Capacidade vital forçada (%; seguimento: 78 semanas)											
1 ECR 90 pacientes	van der Ploeg et al., 2010	não grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	-	60/90	30/90	DM [IC 95%] 3,4% (1,03% a 5,77%)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Qualidade de vida (avaliada por SF-36)											
1 ECR 1 estudo observacional 264 pacientes	van der Ploeg et al., 2010 Gungor et al., 2016	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	-	234/264	204/264	Para o ECR, não houve diferença entre os grupos: DM [IC 95%] -0,37 (-3,83 a 3,09; p=0,83). No estudo observacional, houve melhora nos dois primeiros anos de TRE: DM [IC 95%] 1,49/ano (0,76 a 2,21; p=0,01); nos anos seguintes, teve uma certa estabilidade: DM [IC 95%] -0,15 (-0,43 a	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA							Nº de PACIENTES		RESULTADOS		
Nº Estudos Nº pacientes	Referências	Risco viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alternativa	Comparador	Efeito	Confiança	Desfecho
									0,13).		
Segurança											
1 ECR	van der Ploeg et al., 2010	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	-	60/90	30/90	Grupo TRE vs grupo placebo: - frequência de EAs: 53,3% vs 56,7%. - frequência de EAs sérios: 22% vs 20%.	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

DM: diferença média. EAs: eventos adversos. ECR: ensaio clínico randomizado. HR: *hazard ratio*. IC: intervalo de confiança. TRE: terapia de reposição enzimática.

a. O estudo teve problemas relacionados ao confundimento, mesmo com ajuste deste às características basais dos grupos, e à mensuração dos desfechos. **b.** Pequeno número de pacientes incluídos no ECR. **c.** Os pesquisadores e o patrocinador definiram se os eventos adversos relatados eram decorrentes do tratamento ou não.

VERSÃO PRELIMINAR

Na avaliação final do NATS, concluímos que as evidências sobre o uso de terapia de reposição enzimática para a apresentação tardia da doença de Pompe é limitada à estudos com pequeno tamanho amostral, na maioria das vezes observacionais, com delineamentos inadequados para avaliar intervenções farmacológicas, o que gera alto risco de viés e incerteza em seus resultados e conclusões. Para o desfecho clínico mais relevante -mortalidade- a evidência mais robusta é proveniente de um estudo observacional (Gungor, 2013)¹⁰, sendo o estudo com maior número de eventos, mas com certeza da evidência baixa porque apesar dos cuidados metodológicos com análise estatística ajustada às características dos pacientes, o risco de viés não pode ser desconsiderado e há imprecisão nos resultados. Para os desfechos de teste de caminhada de 6 minutos e capacidade vital forçada, o nível de certeza de evidência foi considerado moderado, em virtude principalmente de imprecisão e risco de viés do ECR incluído na síntese de evidências. Apesar de resultados positivos nestes desfechos, não podemos concluir com certeza que a TRE é eficaz, havendo necessidade de mais estudos randomizados com amostras maiores e com maior rigor metodológico em sua condução. Para os desfechos qualidade de vida e segurança, o nível de certeza de evidência foi considerado baixo, em virtude principalmente de imprecisão e risco de viés dos estudos incluídos (um ECR e um estudo observacional) e não temos certeza de que a qualidade de vida seja melhorada ou de que a TRE é segura.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou duas análises de custo-efetividade, na primeira replicou o modelo elaborado pela Secretaria-Executiva, apresentado no Relatório 481 de 2019, e na segunda apresentou uma análise de custo-efetividade e custo-utilidade baseada em um estudo publicado na literatura^{22,24}. Ambas as análises já haviam sido apresentadas pelo demandante no Relatório nº 617 de 2021²³. A seguir, são discutidas as análises feitas pelo demandante com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde¹⁰⁰.

Avaliação do modelo 1 - modelo de custo-efetividade que replica a análise realizada pela CONITEC, apresentada no relatório número 481: as principais características do modelo replicado pelo demandante a partir do publicado pela CONITEC no Relatório 481 estão descritas no **Quadro 11**²². O demandante elaborou o modelo com ajuste de custos utilizando novo preço proposto para a incorporação de alfa-*glucosidase* de R\$ 1.070,00 por frasco ampola. Anteriormente, o modelo havia sido desenvolvido com o preço da tecnologia de R\$ 1.131,60 (Relatório nº 617 de 2021) e R\$ 1.408,80 (Relatório nº 481 de 2019).

Quadro 11. Características do estudo de custo-efetividade elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado

Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	alfa- <i>glucosidase</i> x cuidados usuais (ausência de tratamento específico)	Adequado
População em estudo e subgrupos	Adultos com doença de Pompe de início tardio livres de ventilação mecânica e cadeira de rodas devido à perda de função motora.	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Sobrevida	Adequado
Horizonte temporal	30 anos	Adequado
Taxa de desconto	Não aplicada	Inadequado. Não foi aplicada a taxa de desconto como preconiza as diretrizes do Ministério da Saúde. Apenas na análise de sensibilidade foi aplicada a taxa de 5%
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (pagador)	Adequado
Medidas da efetividade	Anos de vida ganhos	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não aplicada	Não aplicada
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos oriundos dos custos da intervenção (incluindo o preço proposto para a incorporação), custos do acompanhamento da doença e administração de medicamentos	Parcialmente adequado, custo da morte não é considerado.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Não aplicada	Não aplicada
Método de modelagem	Modelagem de Markov	Adequado
Pressupostos do modelo	100% da coorte seria população adulta com 49 anos, peso médio de 65,8 Kg iniciando no modelo como “vivo sintomático”	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Não realizada	Parcialmente adequado. Para um dos modelos, foi apresentada análise de sensibilidade determinística desconsiderando vários parâmetros sob incerteza e não foi realizada a análise de sensibilidade probabilística.

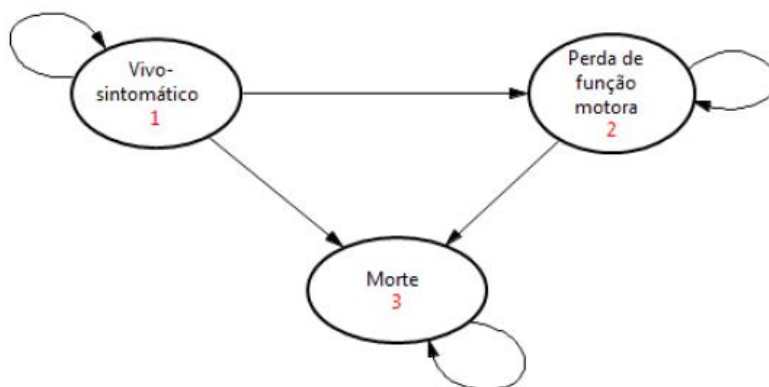
Fonte: elaboração própria a partir do dossiê apresentado pelo demandante.

O demandante declara em seu dossiê que optou inicialmente por replicar a análise realizada pela CONITEC, por tratar-se de uma avaliação econômica recentemente elaborada, usada como ferramenta de auxílio no processo decisório de incorporação da alfa-*glucosidase* e de familiaridade dos técnicos, facilitando a análise.

A população deste estudo foram adultos com DP de início tardio livres de ventilação mecânica e cadeira de rodas. O peso médio considerado foi de 65,8 Kg e idade de 49 anos. A dose da intervenção usada foi a referida em bula²⁵, isto é, 20 mg/Kg, correspondentes a 27 ampolas de alfa-*glucosidase* de 50 mg por infusão. As aplicações foram consideradas a cada 2 semanas, totalizando 26 aplicações ao longo de 1 ano. O comparador usado foi considerado adequado, dado que não há terapia farmacológica específica disponível no SUS para este estágio da doença²². A perspectiva foi a do SUS pagador e o horizonte temporal adotado foi de 30 anos, adequado em função da sobrevida destes pacientes.

Um modelo de Markov com ciclos anuais foi desenvolvido e contemplou os seguintes estados de saúde: vivo sintomático (livre de ventilação e de cadeira de rodas), perda de função motora (paciente em ventilação mecânica -seja invasiva ou não e/ou em uso de cadeira de rodas e por fim, o estado de morte como absorvivo. O modelo é apresentado na **Figura 3** e, conforme previsto nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, foi aplicada a correção para metade de ciclo.

Figura 3. Estrutura do modelo apresentado pela CONITEC em outubro de 2019 e replicado pelo demandante.

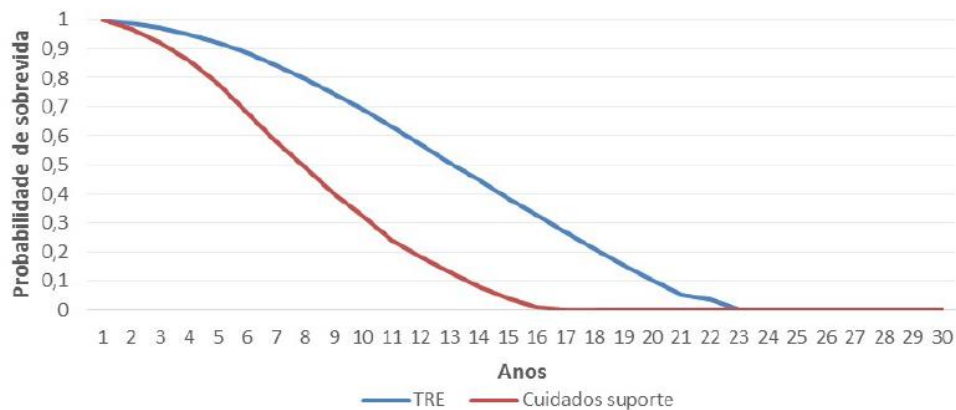


Fonte: relatório da 481 da CONITEC e dossiê do demandante²².

Os custos foram calculados em reais e as efetividades em AVG. Os custos relativos à morte não foram considerados. Como o modelo contempla justamente desfechos relativos à sobrevida e a chance de morrer é diferente entre as estratégias, acredita-se que o ideal seria computar a morte, dado que este estado esteja minimamente associado à hospitalização.

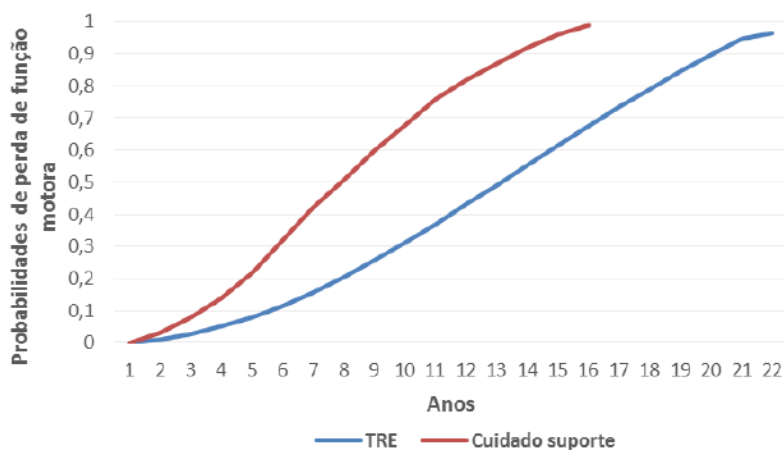
Para estimar as probabilidades do primeiro e segundo ciclo de Markov do modelo proposto, foram utilizados dados de sobrevida para vivos-sintomáticos e dados de sobrevida livre de ventilação e uso de cadeira de rodas a partir do estudo econômico de Kanters e colaboradores²⁴. Neste estudo, os autores estimaram as probabilidades de sobrevida, sobrevida livre de cadeira de rodas e suporte ventilatório a partir do estudo de Gungor e colaboradores (2013), o qual avaliou o efeito da TER com alfa-*alglicosidase* na sobrevida de pacientes com DP de início tardio¹⁰. Estimativas paramétricas por distribuição de Weibull foram realizadas a partir deste estudo. As **figuras 4 e 5** ilustram as probabilidades de sobrevida e de perda de função entre o grupo tratado e não tratado com alfa-*alglicosidase*.

Figura 4. Curvas de sobrevida para pacientes com doença de Pompe de início tardio tratados com alfa-*alglicosidase* (TRE) e cuidados de suporte.



Fonte: relatório da 481 da CONITEC e dossiê do demandante²².

Figura 5. Curvas de perda de função motora para pacientes com DP tardia tratados com a terapia de reposição enzimática (TRE) e cuidado suporte.



Fonte: relatório da 481 da CONITEC e dossiê do demandante²².

Os custos considerados são apresentados no **Quadro 12**. As justificativas das quantidades anuais dos recursos utilizados não estão detalhadas na análise feita pelo demandante, assim como não estavam no Relatório 481 e no Relatório 617^{22,23}.

Quadro 12. Custos estimados por ciclo de Markov, de acordo com estado de saúde.

Procedimento por Estado de Saúde	Valor Unitário	Quantidade anual	Valor anual
Cuidados de suporte			
Vivo sintomático			
03.03.03.004-6 Tratamento de distúrbios metabólicos	R\$ 139,42	2	R\$ 278,84
02.11.08.005-5 Espirometria ou prova de função pulmonar completa com broncodilatador	R\$ 6,36	2	R\$ 12,72
02.11.03.004-0 Avaliação de função e mecânica respiratória	R\$ 10,00	2	R\$ 20,00

03.01.01.004-8 Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)	R\$ 6,30	18	R\$ 113,40
Custo vivo sintomático			R\$ 424,96
Ventilação			
03.01.05.006-6 Instalação / manutenção de ventilação mecânica não invasiva domiciliar	R\$ 27,50	12	R\$ 330,00
03.01.05.001-5 Acompanhamento e avaliação domiciliar de pacientes submetido à ventilação mecânica não invasiva - paciente/mês	R\$ 55,00	12	R\$ 660,00
03.02.04.001-3 Atendimento fisioterapêutico em paciente com transtorno respiratório com complicações sistêmicas	R\$ 6,35	96	R\$ 609,60
Hospitalização Valor médio AIH DATASUS (janeiro a setembro de 2021)	R\$ 2.028,98	1	R\$ 2.028,98
Custo ventilação			R\$ 3.628,58
Perda da função motora			
03.02.05.002-7 Atendimento fisioterapêutico nas alterações motoras	R\$ 4,67	240	R\$ 1.120,80
Custo perda função motora			R\$ 1.120,80
Terapia de reposição enzimática			
Medicamento			
Alfa- α -glucosidase 20mg/kg	R\$ 1.070,00	702	R\$ 751.140,00
Infusão			
03.01.10.001-2 Administração de medicamentos na atenção especializada	R\$ 0,63	26	R\$ 16,38
Custo terapia de reposição enzimática			R\$ 751.156,38

Fonte: elaboração própria a partir do dossiê do demandante.

Os resultados obtidos na análise do caso base replicado pelo demandante são apresentados no quadro 13.

Quadro 13. Razão de custo efetividade incremental (RCEI) do estudo de custo-efetividade replicado pelo demandante

	Efetividade (AVG)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Alfa-α-glucosidase + cuidados usuais	9,508	1,941	R\$ 7.564.425	R\$ 7.140.187	R\$ 3.678.296 / AVG
Cuidados usuais	7,567		R\$ 13.097,45		

AVG: anos de vida ganho; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; TRE: terapia de reposição enzimática.

Fonte: elaboração própria a partir do dossiê do demandante.

Como forma de comparação, o valor da RCEI descrito no Relatório nº 481 de 2019, relativo à submissão da Secretaria executiva, foi de R\$ 5.306.919,17 e no Relatório nº 617 de 2021, relativo à primeira submissão do demandante, foi de R\$3.890.280/AVG^{22,23}. Além dos preços da tecnologia serem diferentes entre os modelos apresentados, as diferenças observadas entre os dados apresentados pelo demandante e pela Secretaria-executiva são justificadas por existirem divergências oriundas da extração dos dados de sobrevida e de perda de função motora. O demandante justifica que a maior diferença está na efetividade bruta, a qual no modelo replicado encontrou sobrevida um ano menor tanto

para o grupo de cuidados usuais, quanto para o grupo com uso de alfa-*glucosidase*, implicando em uma redução do custo de TRE na ordem de 10%, com a RCEI sendo reduzida consequentemente em 10%.

A seguir, são apresentados os resultados das três análises de custo-efetividades da alfa-*glucosidase* em relação aos cuidados usuais (Quadro 14).

Quadro 14. Razão de custo efetividade incremental (RCEI) dos estudos de custo-efetividade relativos às três submissões

	Diferença de efetividade	Diferença de custos	RCEI
Relatório nº 481 de 2019 (Secretaria-executiva)	1,95074318	R\$ 10.352.436,38	R\$ 5.306.919,17 /AVG
Relatório nº 617 de 2021 (replicado pelo demandante)	1,941	R\$ 7.551.683	R\$3.890.280/AVG
Avaliação atual (replicado pelo demandante)	1,941	R\$ 7.140.187	R\$ 3.678.296 / AVG

Fonte: elaboração própria a partir do dossiê do demandante.

A nova proposta de custo da tecnologia feita pelo demandante teve pouco impacto no RCEI final (R\$ 3.678.296 / AVG) em comparação com o obtido no relatório nº 617 de junho de 2021. Além disso, é importante ressaltar que o novo valor proposto da tecnologia pelo demandante prevê a isenção tributária.

Em relação à análise, o modelo replicado pelo demandante possui comparador adequado, dado que não há terapia farmacológica específica disponível no SUS para este estágio da doença; o horizonte temporal adotado foi aceitável, uma vez que a maioria dos pacientes evolui para óbito neste período e; o tipo de desfecho adotado no estudo (custo por AVG) foi plausível.

O demandante, no entanto, realizou apenas análise de sensibilidade determinística e univariada considerando somente dois parâmetros: (i) aplicação de taxa de desconto de 5% para custos e para efetividade e (ii) custo de alfa-*glucosidase* com incidência de imposto (ICMS 18%). Não foram verificados outros parâmetros sob incerteza. Com a aplicação da taxa de desconto de 5%, encontraram uma efetividade incremental de 1,231 anos de vida ganhos, a um custo incremental de R\$ 5.629.764, resultando em uma RCEI de R\$ 4.572.309 / AVG. Considerando ICMS de 18%, o custo da ampola de alfa-*glucosidase* será de R\$ 1.304,88, resultando custo incremental de R\$ 8.707.882 e RCEI de R\$ 4.485.900/AVG.

Pontua-se que o PMVG18% atual da alfa-*glucosidase* está em R\$1.823,94, preço o qual foi publicado posteriormente à submissão do dossiê pelo demandante. Além disso, a última compra realizada pela Secretaria de Estado de Saúde de Vitória-ES (R\$ 1.521,67; agosto de 2021) está acima do valor considerado pelo demandante.

Mesmo que o valor proposto seja de fato praticado após a incorporação, a RCEI permanece elevada, devendo ser considerada a sustentabilidade do sistema de saúde. Cabe ressaltar que o estudo replicado pelo demandante não

apresenta análise de sensibilidade adequada e que permita verificar as principais variáveis sob incerteza no modelo apresentado e a verificação de intervalos de credibilidade das estimativas de RCEI.

Avaliação do modelo 2 - modelo de custo-efetividade baseado nos dados do modelo desenvolvido por Kanters e colaboradores²⁴: o demandante construiu um segundo modelo e apresentou resultados na forma de um estudo de custo-utilidade e custo-efetividade, com base em estudo previamente publicado na literatura. As principais características deste modelo são mostradas no quadro 15. A modelagem construída foi a de Markov (TreeAge Pro 2020), foi adaptada do estudo econômico de Kanters e colaboradores (2017)²⁴ e apresentou três estados de saúde: Pompe sem tratamento com alfa-*glucosidase*, Pompe em tratamento com alfa-*glucosidase* e o estado absoritivo morte (Figura 6). Os ciclos foram de 1 ano e o horizonte temporal de 51 anos, com censura aos 100 anos.

Quadro 15. Características do estudo de custo-utilidade elaborado pelo demandante

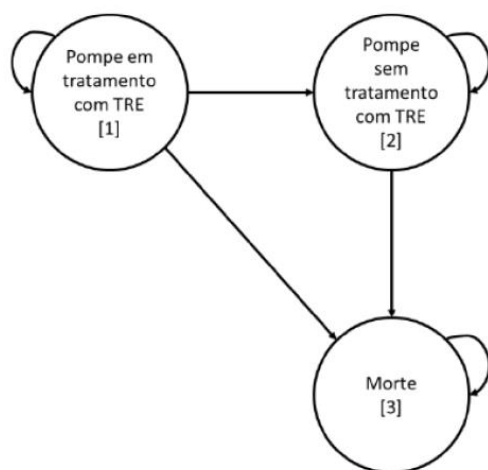
Parâmetros	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade/custo-efetividade	Adequado
Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	alfa- <i>glucosidase</i> x cuidados usuais (ausência de tratamento específico)	Adequado
População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos com DP de início tardio com cerca de 40% dependente de ventilação	Adequado de acordo com fonte usada
Desfecho(s) de saúde utilizados	Sobrevida	Adequado
Horizonte temporal	Vida toda (51 anos)	Adequado
Taxa de desconto	5% nos custos e benefícios	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (pagador)	Adequado
Medidas da efetividade	Sobrevida	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Medidas pelo SF-36, oriundas de estudo observacional	Parcialmente adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos oriundos dos custos da intervenção (incluindo o preço proposto para a incorporação), custos do acompanhamento da doença e administração de medicamentos	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Não aplicada	
Método de modelagem	Modelagem de Markov	Parcialmente adequado. Modelo não validado. O demandante refere um estudo econômico disponível na literatura que não se trata de Markov. Os estados de saúde adotados pelo demandante não necessariamente se configuram como estados de saúde representativos da doença de POMPE
Pressupostos do modelo	100% da coorte seria população adulta com 49 anos, peso médio de 65,8 Kg iniciando no modelo como “vivo sintomático”	
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise determinística e probabilística	Adequado

Fonte: elaboração própria a partir do dossiê do demandante.

O modelo desenvolvido por Kanters e colaboradores²⁴ não é uma modelagem de Markov. Trata-se de simulação de eventos a nível de paciente. Os estados de saúde adotados pelo demandante para o modelo de Markov desenvolvido não se configuram necessariamente em estados clínicos importantes e produzidos clinicamente pela doença de Pompe de início tardio e, portanto, são bastante questionáveis, dado que os estados de saúde são definidos como doença em tratamento com alfa-*glucosidase* e doença sem uso da terapia com este fármaco. No modelo considerado pelo demandante, pacientes de sua coorte hipotética migrariam do estado “Pompe em tratamento com TRE” para o estado “Pompe sem tratamento com TRE” à medida em que descontinuassem o tratamento. Estes estados de saúde definidos pelo demandante estão mais intrinsecamente ligados às estratégias em comparação e não à condição clínica. Logo, a modelagem escolhida pelo demandante foi considerada parcialmente adequada e não representativa da condição de saúde.

Foi realizada, conforme orientação das Diretrizes Metodológicas, correção de meio de ciclo. A estrutura do modelo é apresentada na Figura 6. Para este modelo, o comparador usado também foi considerado adequado, pois não existe terapia farmacológica específica disponível no SUS para este estágio da doença. O horizonte temporal adotado também foi considerado adequado. Foi aplicada taxa de desconto de 5% nos custos e benefícios e a efetividade foi calculada em AVG e Anos de Vida Ajustado para Qualidade (AVAQ). Os custos foram calculados em reais.

Figura 6. Estrutura do modelo complementar elaborado pelo demandante



Fonte: dossiê do demandante.

A população do estudo foi constituída de pacientes com DP de início tardio, envolvendo diferentes graus de sintomas, com média de 49 anos de idade. Este dado se apoia no estudo de Gungor e colaboradores (2013)¹⁰. A massa corporal considerada foi de 65,8 Kg, peso médio de um adulto no Brasil. Pacientes tratados recebiam a dose de 20 mg/kg de alfa-*glucosidase*, correspondentes a 27 ampolas de alfa-*glucosidase* 50 mg. Foram consideradas aplicações a cada duas semanas, correspondendo a 26 aplicações ao ano.

Para estimar a taxa de mortalidade por DP de início tardio na população brasileira, a tábua de mortalidade do IBGE (2020) foi utilizada. Porém, como as estimativas do IBGE não contemplam as taxas de mortalidade para população de igual ou superior a 80 anos, os autores extrapolaram a taxa de mortalidade geral até 100 anos de idade.

As estimativas de mortalidade para pacientes com DP de início tardio foram derivadas da coorte de Gungor e colaboradores (2013)¹⁰. Neste estudo, a taxa de mortalidade foi de 35,4% numa mediana de quatro anos de seguimento nos pacientes que não utilizaram a alfa-glicosidase (média de 51 anos), correspondendo a aproximadamente 10,35% ao ano. No caso da população brasileira geral, de mesma idade, o risco de morte em quatro anos é de 2,32% (correspondendo a 0,59% ao ano). Desta forma, o demandante considerou que a probabilidade de morte de um paciente adulto com DP de início tardio é de cerca de 10,67 vezes maior que um adulto nesta mesma idade sem DP. No que se refere a esta probabilidade adotada pelo demandante, deve ser ressaltado que há bastante incerteza nessa medida, dada a extrapolação da mortalidade geral no Brasil e os dados de mortalidade para DP de início tardio adotados, isto é, derivados de estudo com outra população predominantemente europeia²⁴. Acredita-se que este dado possa estar superestimado, mesmo que a população brasileira tenha expectativa de vida mais baixa.

Nessa nova submissão, o demandante considerou, para a estimativa de efeito da TRE, a estimativa de Schoser e colaboradores, obtida a partir de metanálise bayesiana combinando seis estudos²⁰. Essa estimativa gerou uma redução de risco de 79% (HR 0,21; IC95% 0,11 a 0,41), sendo utilizada para estimar a mortalidade em uso de TRE. Ressalta-se que essa metanálise envolveu apenas 438 pacientes no total e 305 para o desfecho mortalidade, incluindo seis estudos observacionais para este desfecho. Os autores da revisão sistemática, no entanto, não fornecem dados de interesse no *forest plot* (número de eventos, N, peso dos estudos), tampouco o risco de viés dos estudos incluídos ou a avaliação da certeza da evidência usando o GRADE. Em relação ao estudo publicado por Schoser, o demandante fez a avaliação de qualidade utilizando a ferramenta AMSTAR-2 e elencou várias respostas “NÃO” para os domínios avaliados. Desta forma, qualquer conclusão quanto à mortalidade com base nos dados de uma revisão sistemática de baixa qualidade e de estudos observacionais nos parece incerta e demanda muita cautela. Ademais, a magnitude de efeito mostrada é extremamente rara para uma intervenção terapêutica. As probabilidades de mortalidade apresentada pelo demandante são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5. Probabilidades anuais de mortalidade para a população geral brasileira e pacientes com doença de Pompe, com e sem terapia de reposição enzimática (modelo 2).

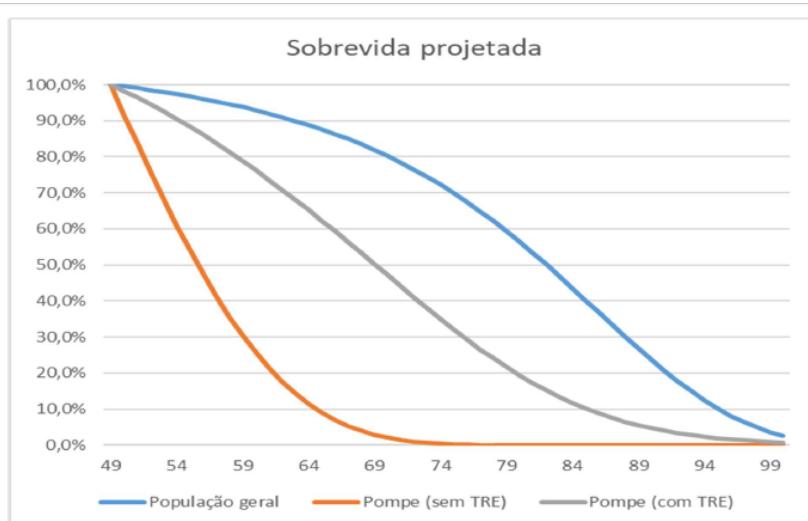
Idade	População geral (Brasil)	Pompe (sem TRE)	Pompe (com TRE)
49	0,45%	8,16%	1,71%
50	0,49%	8,73%	1,83%
51	0,52%	9,35%	1,96%
52	0,56%	9,99%	2,10%
53	0,61%	10,67%	2,24%
54	0,65%	11,38%	2,39%
55	0,70%	12,13%	2,55%
56	0,75%	12,94%	2,72%

57	0,81%	13,78%	2,89%
58	0,87%	14,65%	3,08%
59	0,93%	15,57%	3,27%
60	1,00%	16,54%	3,47%
61	1,08%	17,59%	3,69%
62	1,16%	18,72%	3,93%
63	1,25%	19,95%	4,19%
64	1,36%	21,26%	4,46%
65	1,47%	22,63%	4,75%
66	1,59%	24,08%	5,06%
67	1,73%	25,66%	5,39%
68	1,89%	27,39%	5,75%
69	2,06%	29,23%	6,14%
70	2,25%	31,13%	6,54%
72	2,46%	33,06%	6,94%
72	2,68%	35,07%	7,36%
73	2,93%	37,16%	7,80%
74	3,20%	39,30%	8,25%
75	3,49%	41,46%	8,71%
76	3,80%	43,63%	9,16%
77	4,14%	45,84%	9,63%
78	4,51%	48,10%	10,10%
79	4,92%	50,38%	10,58%
80	5,45%	53,04%	11,14%
81	5,95%	55,35%	11,62%
82	6,49%	57,65%	12,11%
83	7,08%	59,92%	12,58%
84	7,73%	62,15%	13,05%
85	8,43%	64,34%	13,51%
86	9,19%	66,48%	13,96%
87	10,01%	68,56%	14,40%
88	10,90%	70,58%	14,82%
89	11,87%	72,54%	15,23%
90	12,93%	74,44%	15,63%
91	14,08%	76,27%	16,02%
92	15,34%	78,04%	16,39%
93	16,71%	79,73%	16,74%
94	18,20%	81,35%	17,08%
95	19,82%	82,90%	17,41%
96	21,60%	84,38%	17,72%
97	23,54%	85,79%	18,02%
98	25,65%	87,12%	18,30%
99	27,96%	88,39%	18,56%
100	100,00%	100,00%	100,00%

Fonte: elaborada a partir do dossiê do demandante. TRE: terapia de reposição enzimática.

Na Figura 7, são apresentadas as curvas de mortalidade projetadas pelo demandante para as populações de interesse. A expectativa de vida (baseada na sobrevida mediana) de um indivíduo com 49 anos na população geral é de 82 anos, e com a doença de Pompe, sem tratamento com TRE é de 55. Na vigência de tratamento com TRE a estimativa é 69.

Figura 7. Sobrevida estimada pelo modelo 2 para o caso base.



Fonte: dossiê do demandante. TRE: terapia de reposição enzimática.

No que se refere à taxa de descontinuação, o demandante tomou por base os dados oriundos da coorte de Gungor e colaboradores (2013)¹⁰ e considerou que as taxas de descontinuação seriam de 3,35% no primeiro ano, 1,96% no segundo e de 1,03% ao ano, a partir do terceiro ano.

Para as medidas de utilidades, o demandante utilizou as utilidades apresentadas no estudo de Kanter e colaboradores (2017)²⁴. Neste estudo, os autores estimaram, em uma perspectiva holandesa, que pacientes que usam TRE apresentam 0,45 de utilidade e os que não utilizam, 0,42. O ganho de utilidade no grupo TRE foi de 0,028. O sumário com os principais parâmetros clínicos do modelo é apresentado no quadro 16.

Quadro 16. Características do estudo de custo-utilidade elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Valor principal	Referência
Mortalidade Pompe, sem TRE	Odds (chances) de mortalidade da população geral multiplicado por 11,47	IBGE Gungor 2013 ¹⁰
Redução de mortalidade com TRE	HR: 0,21 (IC 95% 0,11 a 0,41)	Schoser 2017 ²⁰
Utilidade: Pompe sem TRE	0,42	Kanters 2017 ²⁴
Incremento utilidade com TRE	0,028 (IC 95% de 0,007 a 0,049)	Kanters 2017 ²⁴
Taxa de descontinuação	Primeiro ano: 3,35% Segundo ano: 1,96% A partir do terceiro ano: 1,03%	Gungor 2013 ¹⁰

Fonte: elaboração própria a partir do dossiê apresentado pelo demandante.

No que se refere aos custos, foram considerados os mesmos apresentados no Relatório 481 da CONITEC²². Consideraram, também, os custos de acompanhamento baseados nos dados de Gungor e colaboradores (2013)¹⁰. Logo, como 40% destes pacientes usavam suporte ventilatório, eles foram considerados. Apesar do demandante referenciar as quantidades totais dos cuidados de suporte, ele não justifica as quantidades adotadas, exceto para as condições abaixo.

Ademais, o demandante considerou os custos ao final de vida, como sendo o equivalente a uma hospitalização, no valor total de R\$ 2.028,98, tendo por base o valor médio de AIH no período de janeiro a setembro de 2021.

Como a descontinuação por todas as causas foi considerada no modelo, o custo das complicações associadas com choque anafilático foi considerado. O ensaio clínico de van der Ploeg et al. 2010³⁵ apontou a existência de 3 episódios de anafilaxia em 60 pacientes, correspondendo a 5% em 78 semanas. Logo, o demandante considerou taxa anual de reação anafilática de 3,36%. Com base nos custos já mencionados no quadro 17, o demandante apresentou o seguinte sumário de custos considerados no modelo (Quadro 17).

Quadro 17. Custos estimados por ciclo de Markov, de acordo com estado de saúde.

Parâmetro de custo	Valor (R\$)	Composição do custo
Terapia de reposição enzimática	751.156,38	Considerando 702 frascos-ampolas de 50mg de alfa- <i>l</i> -glucosidase ao preço de R\$ 1.070,00, e 26 infusões ao preço de R\$ 0,63, pelo período de um ano.
Acompanhamento clínico	2.997,08	Considerando recursos previamente mapeados pela CONITEC, considerando que acompanhamento motor é realizado em todos os pacientes e suporte ventilatório em 40% dos pacientes
Complicações	2,98	Custo médio anual por paciente considerando custo de R\$ 88,70 para tratamento do choque anafilático de acordo com SIGTAP e incidência anual de 3,36% do evento.
Custos de final de vida	2.028,98	Valor médio de AIH no período de janeiro a março de 2020

Fonte: elaboração própria a partir do dossiê apresentado pelo demandante

Entende-se que seria relevante mencionar os custos relativos ao diagnóstico dessa condição de saúde, dado que todos os pacientes entram no modelo com a DP de início tardio. Isto se dá em função do fato dos pacientes eleitos ao tratamento necessitarem apresentar o diagnóstico da condição. No entanto, o impacto dos custos nas duas estratégias seria semelhante. Logo, acredita-se que, para este modelo, o fato deste item não ser computado não acarretaria em maiores impactos nos resultados obtidos.

Os resultados do estudo de custo-efetividade e custo-utilidade elaborados pelo demandante (considerando desconto de 5% nos benefícios e custos) são apresentados no Quadro 18. Os resultados da análise de sensibilidade determinística univariada estão apresentados nas figuras 8 e 9.

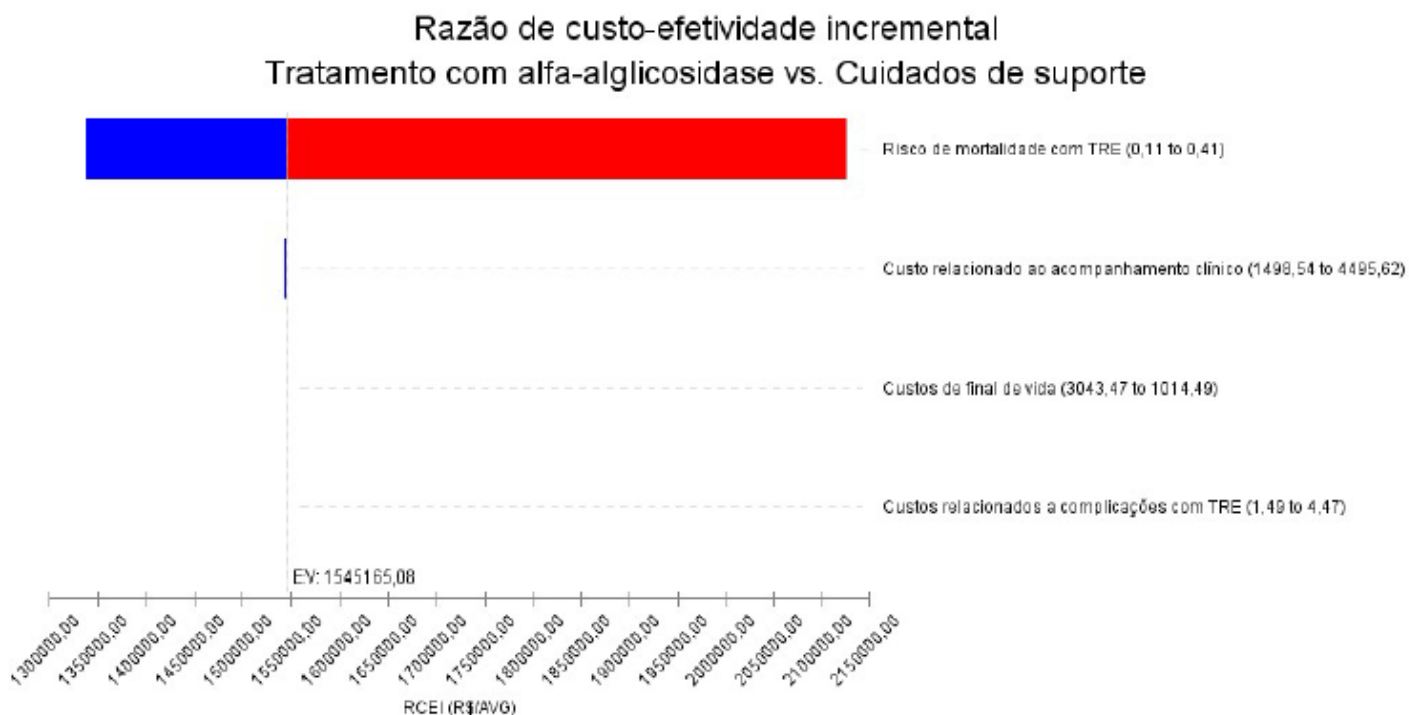
Quadro 18. Resultados de custo-utilidade e de custo efetividade para o caso base – Modelo 2

Análise	Estratégia	Custos	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Custo-efetividade	Cuidados usuais	R\$ 19.750	6,10 AVG	5,04 AVG	R\$ 1.545.165/ AVG
	TRE	R\$ 7.804.159	11,14 AVG		
Custo-utilidade	Cuidados usuais	R\$ 19.750	2,56 AVAQ	2,41 AVAQ	R\$ 3.236.021/ AVAQ
	TRE	R\$ 7.804.159	4,97 AVAQ		

Fonte: elaboração própria a partir do dossiê apresentado pelo demandante. AVAQ: anos de vida ajustados para qualidade; AVG: anos de vida

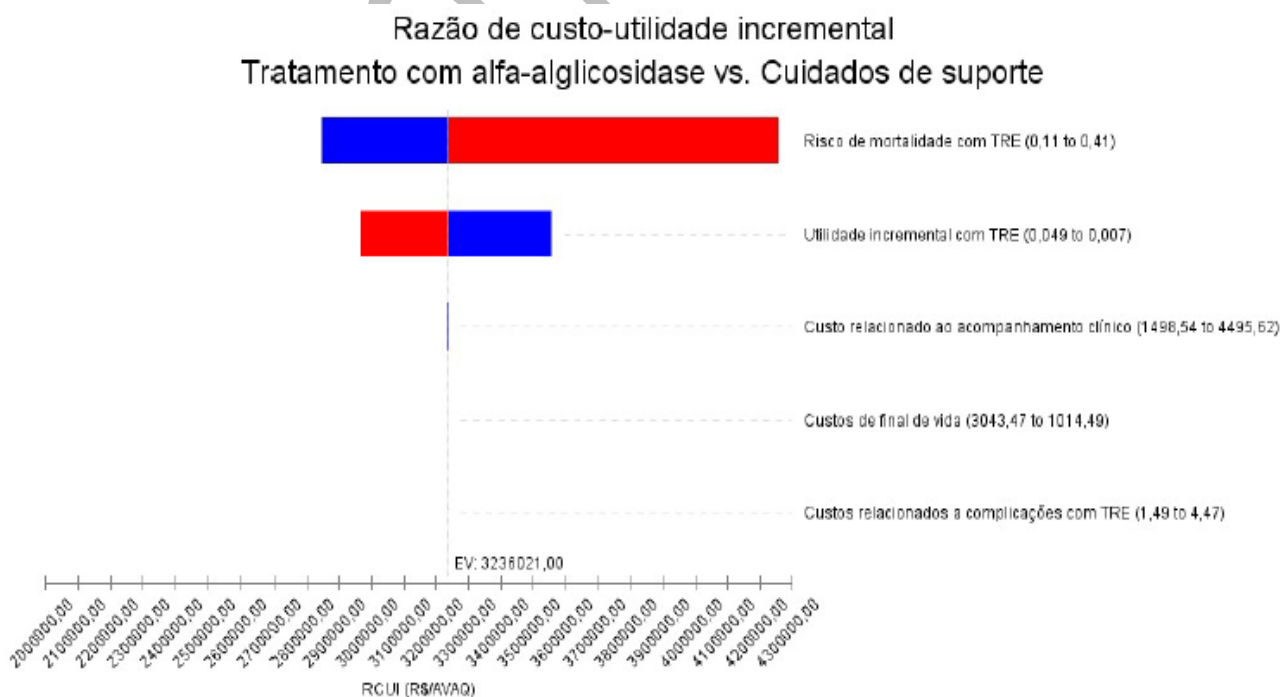
ganho; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; TRE: terapia de reposição enzimática

Figura 8. Diagrama de tornado - análise de sensibilidade determinística univariada (modelo 2 – custo por ano de vida ganho).



Fonte: dossiê do demandante.

Figura 9. Diagrama de tornado - análise de sensibilidade determinística univariada (modelo 2 – custo por anos de vida ajustados para qualidade).



Fonte: dossiê do demandante

A partir da análise do gráfico, é possível observar que as variáveis sob maior incerteza são risco de mortalidade em pacientes que fazem uso de alfa-amilglicosidase e a utilidade incremental em pacientes com TRE. Estas variáveis são justamente aquelas que tratam mais diretamente dos efeitos benéficos da terapia na DP. Conforme já discutido anteriormente, os dados de mortalidade são oriundos de uma metanálise que tem base em dados de uma revisão sistemática de baixa qualidade. A magnitude de efeito mostrada é extremamente rara para uma intervenção terapêutica e deve ser utilizada com cautela, sendo que a projeção da mortalidade feita pelo demandante a partir dos dados de Schoer e colaboradores (2017)²⁰ pode não representar o benefício clínico real da tecnologia, sobretudo porque baseia-se em estudos observacionais que não foram delineados para tal análise.

Deve-se considerar ainda que o estudo com maior número de pacientes e eventos é um estudo cujo grupo comparador são os pacientes acompanhados entre 2002 e 2011, ou seja, antes do início da TRE e quando outras intervenções que poderiam impactar na sobrevivência dos pacientes também poderiam não estar disponíveis. Além disso, a taxa de risco de 0,41 indicaria que, em um momento específico, um paciente em TRE tem uma chance 59% menor de morrer do que alguém que não está em TRE. Entretanto, devido à natureza dependente do tempo da análise, não foi possível estimar os anos adicionais de vida ganhos sob a TRE na revisão de Schoer et al (2017), portanto o demandante fez cálculos “ad hoc” assumindo que a HR ajustada poderia ser interpretada como um risco relativo ao longo de aproximadamente 4 anos de mediana e 8 anos de acompanhamento máximo (desde o início do tratamento). Usando a taxa bruta de mortalidade geral como uma estimativa da taxa bruta de mortalidade da população tratada (16%, 46/283), oito anos de TRE resultariam em 1 ano de vida ganho.

As análises de sensibilidade probabilísticas são mostradas nas figuras 10 e 11.

Figura 10. Plano de custo-efetividade incremental (modelo 2 – custo por ano de vida ganho).

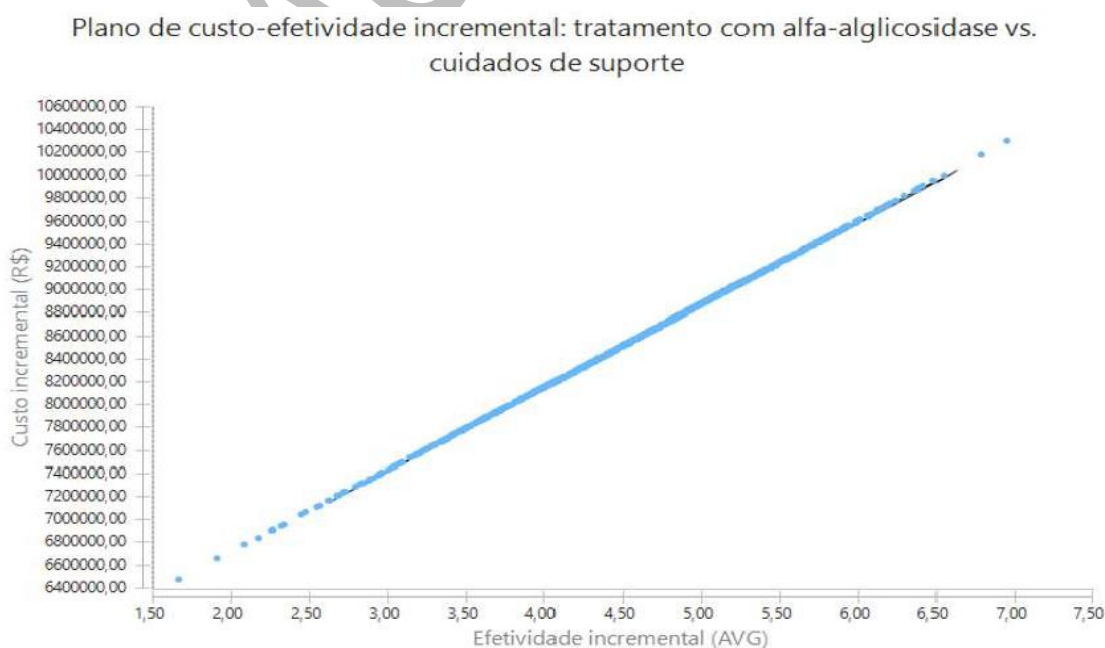
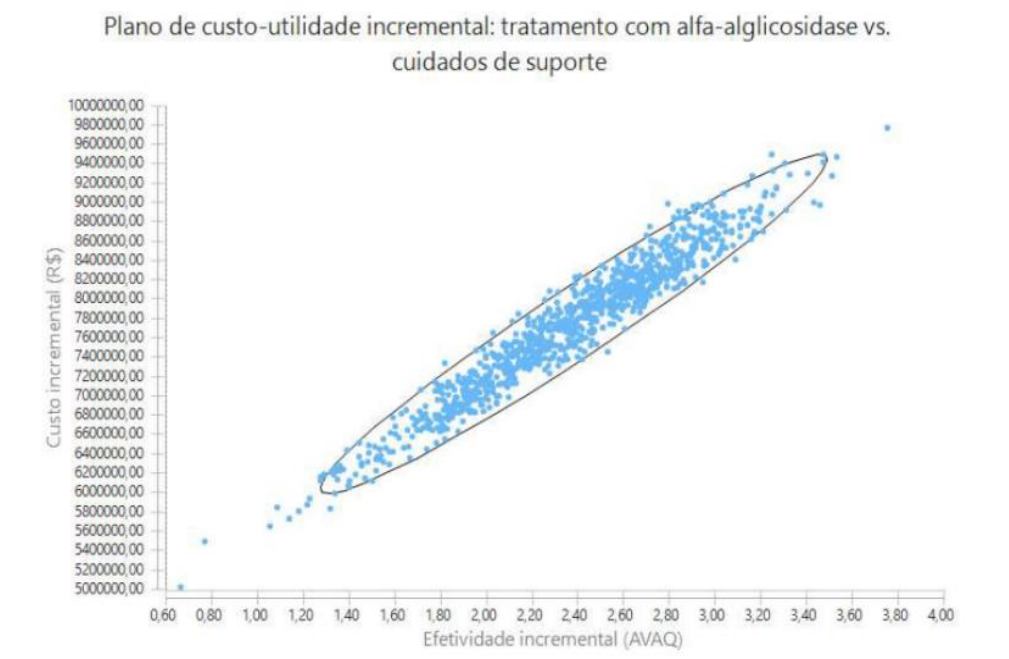


Figura 11. Plano de custo-utilidade incremental (modelo 2 – custo por AVAQ ganho).



Fonte: dossiê do demandante.

A análise probabilística apresentada pelo demandante mostra que, em geral, a alfa-alglicosidase é uma terapia mais custosa e mais efetiva em termos de utilidades e anos de vida ganhos. Os valores da RCEI obtidos no caso base são considerados elevados e os benefícios oriundos da terapia e que sustentam a análise realizada não se originam de ensaios clínicos controlados e randomizados.

Como forma de comparação, a análise apresentada no Relatório nº 617 de 2021²³, na qual o demandante fez a projeção da mortalidade a partir do estudo publicado por Güngör¹⁰, os resultados foram muito superiores em relação aos resultados apresentados nesse dossiê (RCEI de R\$ 5.194.899 /AVAQ e de R\$ 2.669.927 /AVG).

Por fim, é de suma importância ressaltar que as evidências em termos de efetividade que sustentam estas análises apresentadas são advindas de estudos observacionais, possuindo baixa qualidade metodológica. Entende-se que é importante os achados deste tipo de estudo, já que a condição clínica avaliada envolve uma doença rara e com poucos dados disponíveis oriundos de ensaios clínicos randomizados. Porém, estes resultados pairam sob considerável incerteza e os custos relacionados à tecnologia são muito elevados.

7.2 Novo cálculo para as análises de custo-efetividade

O modelo 1, apresentado pelo demandante, foi recalculado utilizando a média ponderada do preço dos últimos 18 meses de R\$ 1.303,63, contido no Banco de Preços em Saúde (BPS)¹⁰¹. Com exceção do custo de tratamento com TRE, todos os demais dados foram mantidos, como as informações de efetividade, dos recursos utilizados e dos demais custos

associados. Esse novo cálculo se justifica uma vez que o preço praticado da tecnologia é acima do preço da droga proposto pelo demandante, o qual o considerou como livre de impostos. No Quadro 19, estão apresentados os custos estimados para o modelo.

Quadro 19. Custos estimados por ciclo de Markov com atualização do cálculo do custo de tratamento – Modelo 1

Procedimento por Estado de Saúde	Valor Unitário	Quantidade anual	Valor anual
Cuidados de suporte			
Vivo sintomático			
03.03.03.004-6 Tratamento de distúrbios metabólicos	R\$ 139,42	2	R\$ 278,84
02.11.08.005-5 Espirometria ou prova de função pulmonar completa com broncodilatador	R\$ 6,36	2	R\$ 12,72
02.11.03.004-0 Avaliação de função e mecânica respiratória	R\$ 10,00	2	R\$ 20,00
03.01.01.004-8 Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)	R\$ 6,30	18	R\$ 113,40
Custo vivo sintomático			R\$ 424,96
Ventilação			
03.01.05.006-6 Instalação / manutenção de ventilação mecânica não invasiva domiciliar	R\$ 27,50	12	R\$ 330,00
03.01.05.001-5 Acompanhamento e avaliação domiciliar de pacientes submetido à ventilação mecânica não invasiva - paciente/mês	R\$ 55,00	12	R\$ 660,00
03.02.04.001-3 Atendimento fisioterapêutico em paciente com transtorno respiratório com complicações sistêmicas	R\$ 6,35	96	R\$ 609,60
Hospitalização Valor médio AIH DATASUS (janeiro a setembro de 2021)	R\$ 2.028,98	1	R\$ 2.028,98
Custo ventilação			R\$ 3.628,58
Perda da função motora			
03.02.05.002-7 Atendimento fisioterapêutico nas alterações motoras	R\$ 4,67	240	R\$ 1.120,80
Custo perda função motora			R\$ 1.120,80
Terapia de reposição enzimática			
Medicamento			
Alfa- α -glucosidase 20mg/kg	R\$ 1.303,63	702	R\$ 915.147,21
Infusão			
03.01.10.001-2 Administração de medicamentos na atenção especializada	R\$ 0,63	26	R\$ 16,38
Custo terapia de reposição enzimática			R\$ 915.163,59

Os resultados obtidos na análise do caso base, considerando o novo custo de tratamento com a TRE, são apresentados no quadro 20. Salienta-se que esse resultado se aproxima mais da realidade, uma vez que considera o preço praticado da tecnologia, para o qual ocorre a incidência de impostos.

Quadro 20 Resultados da razão de custo efetividade incremental (RCEI) com atualização do cálculo do custo de tratamento – modelo 1

	Efetividade (AVG)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Alfa-<i>l</i>glicosidase + cuidados usuais	9,508	1,941	8.712.620,45	8.699.529,24	R\$ 4.481.597,24 / AVG
Cuidados usuais	7,567		13.091,21		

AVG: anos de vida ganho; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; TRE: terapia de reposição enzimática.

Fonte: elaboração própria.

O modelo 2 foi, também, recalculado utilizando a média ponderada do preço dos últimos 18 meses de R\$ 1.303,63, contido no BPS. Além do custo de tratamento, foi alterado o dado de efetividade para a estimativa de redução de risco de 59% (HR 0,41; IC95% 0,19 a 0,87), obtida na coorte de Gungor e colaboradores (2013)¹⁰. Considera-se que esse dado reflete melhor o benefício clínico da tecnologia por se tratar do maior estudo observacional que avalia a população de interesse e o de condução mais longa. Além disso, o HR de 0,41 foi utilizado na submissão anterior feita pelo demandante. Os demais dados de custo foram mantidos constantes (Quadro 21).

Quadro 21. Custos estimados por ciclo de Markov com atualização do cálculo do custo de tratamento – Modelo 2

Parâmetro de custo	Valor (R\$)	Composição do custo
Terapia de reposição enzimática	915.163,59	Considerando 702 frascos-ampolas de 50mg de alfa- <i>l</i> glicosidase ao preço de R\$ 1.303,63 e 26 infusões ao preço de R\$ 0,63, pelo período de um ano.
Acompanhamento clínico	2.997,08	Considerando recursos previamente mapeados pela CONITEC, considerando que acompanhamento motor é realizado em todos os pacientes e suporte ventilatório em 40% dos pacientes
Complicações	2,98	Custo médio anual por paciente considerando custo de R\$ 88,70 para tratamento do choque anafilático de acordo com SIGTAP e incidência anual de 3,36% do evento.
Custos de final de vida	2.028,98	Valor médio de AIH no período de janeiro a março de 2020

Fonte: elaboração própria a partir do dossiê apresentado pelo demandante.

Os resultados obtidos na análise do caso base, considerando o novo custo de tratamento com a TRE e a alteração do dado de efetividade, são apresentados no quadro 22.

Quadro 22. Resultados da razão de custo efetividade incremental (RCEI) com atualização do cálculo do custo de tratamento e do dado de efetividade – modelo 2

Análise	Estratégia	Custos	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Custo-efetividade	Cuidados usuais	R\$ 19.750	6,10 AVG	2,95 AVG	R\$ 2.590.476,76/ AVG
	TRE	R\$ 7.660.179,44	9,05 AVG		
Custo-utilidade	Cuidados usuais	R\$ 19.750	2,56 AVAQ	1,47 AVAQ	R\$ 5.189.584,85/ AVAQ
	TRE	R\$ 7.660.179,44	4,04 AVAQ		

Fonte: elaboração própria a partir do dossiê apresentado pelo demandante. AVAQ: anos de vida ajustados para qualidade; AVG: anos de vida ganho; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; TRE: terapia de reposição enzimática

Com a atualização do cálculo do custo de tratamento utilizando o preço praticado de compras do medicamento e a atualização do dado de efetividade no modelo 2, foram obtidos RCEI de R\$ 4.481.597,24 / AVG (Modelo 1) e de R\$ 2.590.476,76/AVG (Modelo 2) e de R\$ 5.189.584,85/ AVAQ (Modelo 2), superiores àquelas apresentada pelo demandante.

7.3 Impacto orçamentário

Com o objetivo de estimar os possíveis gastos públicos com a ampliação do uso da alfa-*alglicosidase* na TRE para pacientes com DP de início tardio, o demandante elaborou um modelo de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde (pagador). Para tanto, considerou critérios específicos de elegibilidade para início, manutenção e interrupção do tratamento. O primeiro ano assumido para a incorporação foi 2022 e, conforme recomendado pelas Diretrizes Nacionais e Internacionais para elaboração do impacto orçamentário, o horizonte temporal foi de cinco anos (2022 a 2026). Não foi aplicada taxa de desconto.

O demandante considerou dois cenários possíveis, o de referência e o alternativo. O cenário de referência diz respeito ao atual, isto é, em que pacientes com DP de início tardio não possuem acesso ao tratamento com alfa-*alglicosidase*. Segundo o demandante, neste cenário, todos os pacientes teriam acesso ao medicamento por intermédio da judicialização. Neste cenário, não são considerados critérios de início e interrupção do tratamento. O cenário alternativo incorpora os custos relacionados à terapia de reposição enzimática com alfa-*alglicosidase*: custo de 27 frasco-ampolas alfa-*alglicosidase* 50 mg (correspondentes a uma dose de 20 mg/kg em uma pessoa de 65,8 kg) e custos relacionados à infusão. Nesse cenário, os custos relacionados à TRE com alfa-*alglicosidase* são incorporados para pacientes com Pompe de início tardio, considerando: (i) crianças e adolescentes (12 meses a 18 anos): em média, 14 frasco-ampolas alfa-*alglicosidase* 50 mg a cada 2 semanas; (ii) adultos: em média, 27 frasco-ampolas alfa-*alglicosidase* 50 mg a cada 2 semanas.

Para o cálculo da população do cenário alternativo, o demandante utilizou as estimativas para população com DP de início tardio adotadas no cenário 1 do Relatório 481 da CONITEC²². Essas estimativas estão baseadas em dados oriundos nos registros de associação dos pacientes, envolvendo uma população de 137 pacientes em 2018 e a entrada de 17 novos pacientes por ano, sendo 33% relativos à DP precoce e 67% à DP tardia. As estimativas adotadas pelo demandante e a extrapolação realizada para o horizonte temporal adotado é apresentado na Tabela 6.

Tabela 6. Estimativa populacional para doença de Pompe (Brasil: 2018-2026).

	Pompe precoce (≤ 12 meses)	Pompe tardio (12 meses a 18 anos)	Pompe tardio (≥ 18 anos)	Total
2018	45	18	73	137
2019	51	21	83	154
2020	56	23	92	171
2021	62	25	101	188
2022	68	27	110	205
2023	73	30	119	222
2024	79	32	128	239
2025	84	34	137	256
2026	90	37	146	273

Fonte: elaborada a partir do dossiê do demandante. Parâmetros - população em 2018: 137; incremento anual: 17; Pompe precoce: 33%; Pompe tardio: 67% (sendo 20% entre 12 meses e 18 anos, e 80% acima de 18 anos).

Dentre os pacientes com DP tardia foi assumido que 20% têm idade entre 12 meses a 18 anos (peso médio de 35 Kg) e 80% com idade acima de 18 anos (peso médio de 65,8 Kg).

Os critérios usados para início e interrupção do tratamento foram os adotados pelo governo australiano através do programa *Life Saving Drugs Program* para pacientes com DP de início tardio. Segundo esta diretriz, pacientes em uso de ventilação mecânica invasiva são inelegíveis ao tratamento e cerca de 8,2% dos pacientes estão nesta condição. Para serem elegíveis ao tratamento, os pacientes devem apresentar as seguintes condições: perda de força muscular, correspondendo a um escore ≤ 4 nos membros inferiores na escala MRC - correspondendo a realizar movimento articular completo contra a gravidade, vencendo alguma resistência e CVF inferior a 80% do valor predito, à espirometria. O demandante assumiu que 87,2% dos pacientes atenderiam a este critério, com base nos registros de Pompe do governo australiano.

Por outro lado, pacientes com DP de início tardio fariam a interrupção do tratamento em casos de evolução da doença medidos a cada 24 meses, definidos por redução superior a 10% na CVF ou redução superior a 20% na distância percorrida no TC6 minutos. Em consonância com o registro internacional de Pompe, o demandante considerou que em 24 meses, 29,4% pacientes dos pacientes atingiriam estes desfechos. Foi adotada taxa de adoção conservadora (100%) na população elegível. Para o cálculo da população a receber o tratamento com alfa-*alglicosidase*, o demandante considerou as estimativas populacionais da tabela 5 e a exclusão de pacientes em ventilação mecânica invasiva, estimados em 8,2%. Apenas os custos com o medicamento foram considerados na análise. O número adotado de pacientes foi considerado adequado. No entanto, seria relevante usar dados oriundos da literatura na análise de sensibilidade, a fim de verificar o quanto o aumento no número de casos de pacientes impactaria nos valores apresentados. As tabelas 7 e 8 descrevem as estimativas da população consideradas em função do horizonte temporal adotado.

Tabela 7. População com doença de Pompe de início tardio - 12 meses a 18 anos (cenário alternativo somente).

Parâmetro	2022	2023	2024	2025	2026
Pacientes (total)	27	30	32	34	37
Novos pacientes	27	2	2	2	2
Elegíveis (iniciando tratamento)	22	2	2	2	2
Interrupções	--	--	6	1	1
Pacientes em tratamento	22	24	19	20	22

Fonte: elaborada a partir do dossiê do demandante.

Tabela 8. População com doença de Pompe de início tardio - acima de 18 anos (cenário alternativo somente).

Parâmetro	2022	2023	2024	2025	2026
Pacientes (total)	110	119	128	137	146
Novos pacientes	110	9	9	9	9
Elegíveis (iniciando tratamento)	88	7	7	7	7
Interrupções	--	--	26	2	2
Pacientes em tratamento	88	95	77	82	87

Fonte: elaborada a partir do dossiê do demandante.

Apenas os custos do medicamento foram considerados, uma vez que os custos com infusão são muito pequenos frente aos do medicamento. Não foram considerados os custos com complicações e progressão da doença.

No cenário atual, o preço utilizado foi de R\$ 1.373,10 por frasco-ampola de 50 mg referente ao valor atual de compra da alfa-glicosidase pelo Ministério da Saúde, conforme o contrato número 60/2021 firmado com DLOG/SE/MS. Para o cenário alternativo, com a incorporação do medicamento, considerou o preço de R\$ 1.070,00 por frasco-ampola de 50 mg.

Por frasco ampola de 50 mg e a dose indicada em bula é de 20mg/kg a cada duas semanas, o custo do tratamento anual considerado é de 14 ampolas por aplicação para pacientes com menos de 18 anos e de 27 ampolas para pacientes acima de 18 anos, perfazendo 26 aplicações ao longo do ano para cada paciente.

Sendo assim, os custos anuais médios para cada paciente, conforme o contrato número 60/2021 firmado com DLOG/SE/MS, seria de R\$ 499.808 reais e R\$963.916 para Pompe tardio de 12 meses a 18 anos e adultos, respectivamente. Utilizando o preço proposto pelo demandante, os novos custos de tratamento por paciente seriam de R\$389.480 para a primeira população e R\$751.140 para a segunda.

Para o custo do cenário vigente, o demandante projetou o consumo futuro do medicamento, utilizando o volume de vendas do medicamento entre janeiro de 2012 e junho de 2021, retirado do Sistema de Acompanhamento de Mercado de Medicamentos (SAMMED). Eles realizaram uma regressão linear com base nos dados de vendas semestrais de todo o período disponível e, correlacionando o semestre de compra com o número de aquisições, relataram um coeficiente de

correlação linear (r de Pearson) de 0,69 (Valor-p < 0,001). Foi estimado que a cada semestre o volume de compras aumenta em 2.120 frasco-ampolas. Uma vez que não havia incorporação da alfa-glicosidase até 2020, consideraram todas as aquisições como oriundas de efeitos diretos ou indiretos de judicialização. Retiraram do valor projetado os frascos que teoricamente seriam atribuídos a pacientes com doença de pompe de início precoce, estimado em 33% dos casos. Seguiram, também, uma proporção de 80% de adultos no Pompe de início precoce. Chegaram que, para os pacientes com DP tardio no cenário vigente, seriam consumidas 60.847 frascos-ampolas em 2022, 64.503 em 2023, 68.159 em 2024, 71.814 em 2025 e 75.470 em 2026.

Como resultados, encontraram que custo com o medicamento será de aproximadamente R\$ 524,3 milhões em cinco anos no cenário atual e de R\$ 407,6 milhões no cenário alternativo. O impacto orçamentário fica estimado em uma economia para o SUS de R\$ 11,1 milhões em 2022 e de R\$ 116,7 milhões em cinco anos (Tabela 9 a 11). A economia de R\$ 12,4 milhões é atribuível ao tratamento de pacientes com doença de Pompe de início precoce, enquanto que R\$ 104,2 milhões é atribuível à doença de início tardio.

Tabela 9. Estimativa de custo com pacientes com doença de Pompe no cenário atual.

	2022	2023	2024	2025	2026
Doença de Pompe de início precoce					
Pacientes (total)	68	73	79	84	90
Fracos consumidos	7.036	7.619	8.202	8.786	9.369
Custo medicação (R\$)	9.660.582	10.461.704	11.262.825	12.063.947	12.865.068
Doença de Pompe de início tardio					
Pacientes (total)	137	149	160	172	183
Pacientes (judicializados)	96	102	107	113	119
Fracos consumidos	60.847	64.503	68.159	71.814	75.470
Custo medicação (R\$)	83.549.471	88.569.108	93.588.746	98.608.383	103.628.020
Combinado					
Fracos consumidos	67.883	72.122	76.361	80.600	84.839
Custo medicação total (R\$)	93.210.053	99.030.812	104.851.571	110.672.330	116.493.089
Total para o período de 2022 a 2026 (R\$)					524.257.855

Fonte: elaborada a partir do dossiê do demandante.

Tabela 10. Estimativa de custo com pacientes com doença de Pompe no cenário alternativo.

	2022	2023	2024	2025	2026
Doença de Pompe de início precoce					
Pacientes (total)	68	73	79	84	90
Fracos consumidos	7.036	7.619	8.202	8.786	9.369
Custo medicação (R\$)	7.258.092	8.152.373	8.776.654	9.400.934	10.025.215

Doença de Pompe de início tardio					
Pacientes (total)	137	149	160	172	183
Novos pacientes	--	11	11	11	11
Elegíveis (início tto)	110	9	9	9	9
Interrupções	--	--	32	3	3
Em tratamento	110	119	96	102	109
Frascos consumidos	69.748	75.532	60.796	64.878	68.961
Custo medicação (R\$)	74.630.244	80.819.093	65.051.669	69.419.754	73.787.840
Combinado					
Frascos consumidos	76.783	83.151	68.998	73.664	78.330
Custo medicação total (R\$)	82.158.336	88.971.466	73.828.323	78.820.689	83.813.055
Total para o período de 2022 a 2026 (R\$)					407.591.868

Fonte: elaborada a partir do dossiê do demandante.

Tabela 11. Impacto orçamentário (2022-2026)

	2022	2023	2024	2025	2026
Impacto orçamentário – Pompe início precoce					
Cenário atual	R\$ 9.660.582	R\$ 10.461.704	R\$ 11.262.825	R\$ 12.063.947	R\$ 12.865.068
Cenário alternativo	R\$ 7.258.092	R\$ 8.152.373	R\$ 8.776.654	R\$ 9.400.934	R\$ 10.025.215
Impacto orçamentário	- R\$ 2.402.490	- R\$ 2.309.331	- R\$ 2.486.171	- R\$ 2.663.013	- R\$ 2.839.853
Total (2022 - 2026)					- R\$ 12.700.858
Impacto orçamentário – Pompe Tardio					
Cenário atual	R\$ 83.549.471	R\$ 88.569.108	R\$ 93.588.746	R\$ 98.608.383	R\$103.628.020
Cenário alternativo	R\$ 74.630.244	R\$ 80.819.093	R\$ 65.051.669	R\$ 69.419.754	R\$ 73.787.840
Impacto orçamentário	-R\$8.919.227	-R\$7.750.015	-R\$28.537.077	-R\$29.188.629	-R\$29.840.180
Total (2022 - 2026)					-R\$ 104.235.128
Impacto orçamentário - Pompe Precoce + Tardio					
Custo com a medicação (R\$)	R\$93.210.053	R\$99.030.812	R\$104.851.571	R\$110.672.330	R\$116.493.089
Custo com a medicação (R\$)	R\$82.158.336	R\$88.971.466	R\$73.828.323	R\$78.820.689	R\$83.813.055
Impacto orçamentário	-R\$ 11.051.717	-R\$ 10.059.346	-R\$31.023.248	-R\$31.851.641	-R\$32.680.034
Total (2022 - 2026)					-R\$ 116.665.986

Fonte: elaborada a partir do dossiê do demandante.

A análise de sensibilidade realizada pelo demandante considerou redução do percentual de pacientes que recorrerem ao medicamento via judicialização e numa menor adoção do protocolo. No primeiro caso, mesmo com a redução do número de pacientes que acessam o fármaco via ação judicial, em um cenário no qual a taxa de judicialização seja 10% maior em termos relativos (variando de 77% a 65%), o impacto orçamentário seria de 163,5 milhões de reais em 5 anos. Na adoção do protocolo de 50%, com metade dos pacientes que não teriam indicação de início da terapia vindo a utilizá-la, e com metade dos pacientes com indicação de interrupção do tratamento permanecendo em seu uso, a

economia seria de R\$ 33,9 milhões de reais em 5 anos.

Assim como na submissão anterior, a análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante trouxe questões importantes a serem consideradas, dado que, caso o medicamento tenha seu uso ampliado no SUS, critérios de elegibilidade para uso e interrupção deverão ser orientados e apresentados na atualização do PCDT. Esses critérios inclusive já estão dispostos no PCDT para Doença de Pompe de início precoce.

É importante ressaltar que o preço proposto para a ampliação do uso prevê a isenção de tributação, isto é, a aplicação do CAP e o convênio para isenção de ICMS. Seria relevante que este valor fosse considerado na análise de sensibilidade, dado que o praticado hoje não possui isenção de ICMS e nem o desconto CAP. Além disso, não é possível prever que de fato haverá este desconto pretendido pelo demandante. O preço praticado nas compras públicas deveria ter sido considerado na análise, uma vez que usar o valor proposto pelo demandante, o qual prevê isenção tributária (ainda não praticada) pode enviesar os custos futuros do medicamento e consequentemente seu impacto orçamentário.

Por fim, considera-se que assumir que no cenário atual 100% dos pacientes tem acesso ao medicamento pela via judicial, apesar de possível, é improvável e conflitante com a realidade. Parte-se da premissa que tais pacientes também realizam acompanhamento médico e que, uma parte destes pacientes sequer possui indicação para usar o medicamento, em função das condições e da gravidade da doença já apresentados pelos doentes. Além disso, há aqueles que também descontinuam o tratamento ou tampouco não o toleram.

7.4 Novo cálculo de impacto orçamentário

O cálculo do impacto orçamentário apresentado pelo demandante utiliza o preço líquido do medicamento livre de impostos e faz a comparação com os valores projetados referentes à judicialização. Para embasar melhor a decisão, foram utilizados os cálculos de impacto orçamentário apresentados no primeiro relatório submetido sobre a doença de POMPE. Além disso, o custo de tratamento foi atualizado com base na média ponderada do preço dos últimos 18 meses de R\$ 1.303,63 (BPS) ¹⁰¹.

Como a dose indicada em bula é vinculada ao peso do paciente e não existem informações sobre o peso médio dos pacientes com DP no Brasil, optou-se por considerar a dose média para pacientes entre 12 meses e 18 anos e maiores de 18 anos de idade. Os pesos médios dessas categorias de pacientes foram obtidos pelos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) ²². O custo de tratamento foi calculado com base na média ponderada do preço dos últimos 18 meses de R\$ 1.303,63 (Tabela 12).

Tabela 12. Dosagem e custo anual de tratamento por paciente

	12 meses a 18 anos	>18 anos	Fonte
Peso médio (kg)	35	65,8	IBGE
Frascos por aplicação	14	27	Bula
Frascos por paciente (ano)	364	702	Bula
Custo de tratamento por paciente/ano	R\$ 474.520,77	R\$ 915.147,21	Calculado (BPS)

Fonte: elaboração própria a partir do relatório nº 481 de outubro de 2019 ²²

Foram desenhados dois cenários abrangendo as informações das associações de pacientes Vidas Raras e Casa Hunter (Cenário 1), da Rede DLD Brasil (Cenário 2), apresentados no primeiro relatório submetido sobre a DP .

O Cenário 1 considera as informações das associações de pacientes e estima uma população de 137 pacientes em 2018 e entrada de 17 novos pacientes por ano, sendo 67% relativos à DP tardia. Dentre os pacientes com DP tardia foi assumido que 20% têm idade entre 12 meses a 18 anos (peso médio de 35 Kg) e 80% com idade acima de 18 anos (peso médio de 65,8 Kg) ²², de acordo com a proporção relatada no estudo de Kanters e colaboradores (2011) ¹⁰².

O Cenário 2 considera as informações da Rede DLD Brasil e estima uma população de 175 pacientes em 2018 e entrada de 10 novos pacientes por ano, sendo 90% à DP tardia. Dentre os pacientes com DP tardia foi assumido que 20% têm idade entre 12 meses e 18 anos (peso médio de 35 Kg) e 80% com idade acima de 18 anos (peso médio de 65,8 Kg) ²², de acordo com a proporção relatada no estudo de Kanters e colaboradores (2011) ¹⁰².

As estimativas da população com DP de início tardio estão descritas na tabela 13.

Tabela 13. Estimativa da população com doença de Pompe de início tardio no Brasil – Cenários 1 e 2

	Cenário 1			Cenário 2		
	Total DP	DP tardia		Total DP	DP tardia	
		12 a 18 anos	>18 anos		12 a 18 anos	>18 anos
2018	137	18	73	175	32	126
2019	154	21	83	185	33	133
2020	171	23	92	195	35	140
2021	188	25	101	205	37	148
2022	205	27	110	215	39	155
2023	222	30	119	225	41	162
2024	239	32	128	235	42	169
2025	256	34	137	245	44	176
2026	273	37	146	255	46	184
2027	290	39	155	265	48	191

O cálculo do impacto orçamentário foi feito utilizando-se tanto a taxa de adoção de 100% da população elegível quando taxas progressivas de adoção (60% em 2022; 70% em 2023. 80% em 2024; 90% em 2025; 100% em 2026; e 100% em 2027). Os resultados para os dois cenários estão descritos nas tabelas 14 e 15.

Tabela 14. Resultado do impacto orçamentário da incorporação da alfa-alglicosidase – Cenário 1

Cenário 1	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Total de pacientes com Doença de Pompe tardia						
12 meses a 18 anos	27	30	32	34	37	39
>18 anos	110	119	128	137	146	155
Total	137	149	160	172	183	194
Estimativa do impacto orçamentário com taxa de adoção 100%						
12 meses a 18 anos	R\$13.035.085,66	R\$14.116.043,98	R\$15.197.002,31	R\$16.277.960,63	R\$17.358.918,95	R\$18.439.877,28
	R\$100.556.375,1	R\$108.895.196,4	R\$117.234.017,8	R\$125.572.839,1	R\$133.911.660,5	R\$142.250.481,8
>18 anos	1	6	1	6	1	6
Total	7	4	1	9	6	3
Estimativa da população considerando a taxa de adoção progressiva						
Adoção	60%	70%	80%	90%	100%	100%
12 meses a 18 anos	16	21	26	31	37	39
>18 anos	66	83	102	123	146	155
Total	82	104	128	154	183	194
Estimativa do impacto orçamentário com taxa de absorção progressiva						
12 meses a 18 anos	R\$7.821.051,40	R\$9.881.230,79	R\$12.157.601,85	R\$14.650.164,57	R\$17.358.918,95	R\$18.439.877,28
	R\$60.333.825,06	R\$76.226.637,52	R\$93.787.214,24	R\$113.015.555,2	R\$133.911.660,5	R\$142.250.481,8
>18 anos				4	1	6
Total	R\$68.154.876,46	R\$86.107.868,31	R\$105.944.816,0	R\$127.665.719,8	R\$151.270.579,4	R\$160.690.359,1

Tabela 15. Resultado do impacto orçamentário da incorporação da alfa-alglicosidase – Cenário 2

Cenário 1	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Total de pacientes com Doença de Pompe tardia						
12 meses a 18 anos	39	41	42	44	46	48
>18 anos	155	162	169	176	184	191
Total	194	203	212	221	230	239
Estimativa do impacto orçamentário com taxa de adoção 100%						
12 meses a 18 anos	R\$18.363.953,95	R\$19.218.091,35	R\$20.072.228,74	R\$20.926.366,13	R\$21.780.503,53	R\$22.634.640,92
	R\$141.664.787,6	R\$148.253.847,5	R\$154.842.907,4	R\$161.431.967,3	R\$168.021.027,2	R\$174.610.087,1
>18 anos	4	3	2	1	1	0
Total	R\$160.028.741,6	R\$167.471.938,8	R\$174.915.136,1	R\$182.358.333,4	R\$189.801.530,7	R\$197.244.728,0
Estimativa do impacto orçamentário com taxa de adoção progressiva						
Adoção	60%	70%	80%	90%	100%	100%
12 meses a 18 anos	23	28	34	40	46	48
>18 anos	93	113	135	159	184	191
Total	116	142	169	198	230	239
Estimativa do impacto orçamentário com taxa de absorção progressiva						

12 meses a 18 anos	R\$11.018.372,37	R\$13.452.663,94	R\$16.057.782,99	R\$18.833.729,52	R\$21.780.503,53	R\$22.634.640,92
>18 anos	R\$84.998.872,59	R\$103.777.693,2	R\$123.874.325,9	R\$145.288.770,5	R\$168.021.027,2	R\$174.610.087,1
Total	R\$96.017.244,96	R\$117.230.357,2	R\$139.932.108,9	R\$164.122.500,1	R\$189.801.530,7	R\$197.244.728,0
		2	3	0	3	2

A estimativa do Cenário 1 é de que a incorporação da alfa-*glucosidase* gere um impacto orçamentário no primeiro ano de aproximadamente R\$ 113,5 milhões para DP tardia e de R\$ 823 milhões para o total de cinco anos após a incorporação. Considerando uma absorção da tecnologia progressiva, estima-se um impacto orçamentário de aproximadamente R\$700 milhões em cinco anos.

No cenário 2, a estimativa do impacto da alfa-*glucosidase* no primeiro ano é de R\$160 milhões e de R\$ 1 trilhão. Considerando uma absorção da tecnologia progressiva, estimou-se um impacto orçamentário de aproximadamente R\$904 milhões em cinco anos.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O demandante consultou as seguintes organizações internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE - Inglaterra e País de Gales), *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CADTH - Canadá), *Scottish Medicines Consortium* (SMC - Escócia) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC - Austrália). Não foi apresentado critério claro para utilizar apenas essas quatro como referências de recomendação. Há uma coincidência nas questões de incorporação da alfa-*glucosidase* nessas agências: a negativa ou a não-avaliação da tecnologia foram decisões tomadas antes da maior parte das evidências presentes no dossiê do demandante, principalmente o ECR LOTS; e existem programas nacionais de financiamento que disponibilizam o medicamento para os pacientes com DPIT.

Para o NICE, foi verificado a não-avaliação da tecnologia para a DPIT porque não era uma exigência no momento da disponibilização do medicamento, em 2006, mas a incorporação foi recomendada pelo órgão competente que foi construído depois, o *National Specialised Commissioning Advisory Group* (NSCAG). A CADTH não tem recomendação formal também para a DPIT, embora, no momento da avaliação da tecnologia para essa condição, a maior parte das evidências não tinham sido publicadas. Apesar disso, os pacientes recebem a alfa-*glucosidase* por meio de diferentes mecanismos de financiamento em cada província do país.

Na Austrália, a incorporação foi negada por conta da razão de custo-efetividade incremental, considerada alta, mas o país oferece a tecnologia a partir do *Life Saving Drugs Program* (LSDP), um programa cujo objetivo é financiar medicamentos essenciais para o tratamento de doenças raras e potencialmente fatais. Os pacientes precisam se enquadrar em critérios bem específicos para que o financiamento ocorra. Na Escócia, também houve um

posicionamento contra a utilização da alfa-*glucosidase* para pacientes com doença de Pompe em 2007, mas isso foi uma decisão tomada antes das evidências que se tem disponível agora, apresentadas no dossiê do demandante. Há também uma estratégia financeira nacional de compartilhamento de riscos que permite cobrir a tecnologia em alguns casos, o *National Services Scotland Inherited Metabolic Disorders*.

9. IMPLEMENTAÇÃO

A eventual ampliação do uso da alfa-*glucosidase* no SUS deverá considerar a alteração e atualização do PCDT para Doença de Pompe. O referido documento foi publicado em junho de 2020 e a terapia de reposição enzimática não é recomendada a pacientes com diagnóstico de DP de início tardio apenas para os casos de início precoce.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento para tratamento da doença de Pompe de início tardio. A busca foi realizada no dia 14 de abril de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- I. ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Pompe Disease (Late-onset) | Phase 3, 4; e
- II. Cortellis: Current Development Status (Indication (Pompes disease) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

No horizonte considerado nesta análise, foram detectadas **duas** tecnologias para o tratamento da doença de Pompe de início tardio (Quadro 23).

Quadro 23. Medicamentos potenciais para o tratamento da doença de Pompe de início tardio.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a indicação em análise
Cipaglicosidase- alfa + miglustate (AT-GAA)	Estimulador de alfa- alglicosidase	Intravenosa	Fase 3	ANVISA Sem registro EMA Designação de droga órfã (2019) FDA Designação de droga órfã (2017)
Alfa-avalglicosidase	Estimulador de alfa- alglicosidase	Intravenosa	Fase 3	ANVISA Registrado (2021) EMA Sem registro FDA Designação de droga órfã (2013) Registrado (2021)

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 25 de abril de 2022.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration.

A eficácia do AT-GAA (administração combinada da cipaglicosidase-alfa – uma enzima humana recombinante *next generation* para reposição enzimática – e da chaperona miglustate) para o tratamento de pacientes com doença de Pompe de início tardio está em avaliação¹⁰³⁻¹⁰⁵. O estudo NCT03729362, concluído em 2018, admitiu tanto pacientes que já haviam sido tratados com terapia de reposição enzimática (TRE) com alglicosidase-alfa quanto virgens para esse tipo de tratamento¹⁰³. O desenvolvedor do AT-GAA solicitou ao FDA e à EMA sua aprovação de uso para essa indicação, nos anos de 2020 e 2021, respectivamente¹⁰⁵. O AT-GAA é designado droga-órfã pelo FDA e EMA para a doença de Pompe^{106,107}.

A alfa-avalglicosidase (Nexvzyme®), é uma alfa-glicosidase altamente fosforilada, destinada à TER. Possui registro no FDA desde agosto de 2021 para o tratamento de pacientes a partir de um ano de idade com doença de Pompe de início tardio¹⁰⁸. A bula recomenda a administração por infusão intravenosa a cada duas semanas, e adverte sobre a possibilidade de ocorrência de reações anafiláticas graves, reações associadas à infusão, além de risco de falência cardiorrespiratória aguda em pacientes susceptíveis¹⁰⁹. O medicamento recebeu designação de droga-órfã nos EUA em 2013 para doença de Pompe¹⁰⁶. O registro do medicamento foi concedido pela Anvisa em 13/12/2021, mas até a última atualização dessa análise de MHT o preço CMED ainda não havia sido estabelecido, assim como a bula não estava disponível no bulário eletrônico da referida agência sanitária¹¹⁰. O pedido de autorização de uso da alfa-avalglicosidase na EMA está em análise. Entretanto, o *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) da EMA concluiu que a alfa-avalglicosidase não constitui uma nova substância ativa¹¹¹.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O demandante considerou que os dados apresentados para o desfecho sobrevida eram robustos a ponto de elevar a certeza da evidência no GRADE, principalmente pensando no contexto de doenças raras. O demandante pontuou ainda os desafios do desenvolvimento de estudos clínicos randomizados que identifiquem desfechos duros e a dificuldade de trabalhar com a efetividade do tratamento considerando apenas o tempo considerado no estudo LOTS, de 78 semanas. Entretanto, destaca-se que o resultado apresentado pelo demandante para o desfecho sobrevida não provém da revisão conduzida pelo demandante mas de uma revisão sistemática com qualidade criticamente baixa e que é suportada apenas por dados de estudos observacionais do tipo antes e depois, sendo apenas um deles com comparador – o estudo de coorte Gungor et al (2013). Dessa forma, o NATS manteve a análise para o desfecho sobrevida baseada apenas nos resultados do estudo com grupo comparador (Gungor et al, 2013), considerando ser o estudo com maior número de eventos sendo a certeza da evidência baixa porque apesar dos cuidados metodológicos com análise estatística ajustada às características dos pacientes, o risco de viés não pode ser desconsiderado e há imprecisão nos resultados (HR [IC 95%] 0,41 (0,19 a 0,87)).

No dossiê apresentado pelo demandante, foram apresentadas também evidências de redução da progressão de sintomas respiratórios e de melhora clínica do desfecho distância percorrida em TC6min. Nas metanálises elaboradas pelo demandante com base nos resultados de estudos antes e depois foram incluídos resultados de estudos que não atendiam aos critérios de elegibilidade propostos pelo mesmo. Os resultados dessas metanálises e também daquelas apresentadas nas revisões sistemáticas citadas no relatório vão de encontro ao apresentado no ECR LOTS, ressalta-se ainda que análises e conclusões baseadas em estudos tipo antes-depois sofrem o viés sistemático da ausência do grupo controle e a possibilidade de fenômeno de retorno às médias, dessa forma optamos por priorizar a apresentação dos resultados do ECR na avaliação pelo GRADE considerando que são os resultados que provém de estudo mais robusto metodologicamente, sendo a certeza da evidência considerada moderada para ambos os desfechos. Destaca-se que, em comparação às duas outras sumissões da alfa-glicosidase como TRE na doença de Pompe de início tardio, não foram encontrados novos estudos clínicos randomizados ou estudos de coorte comparando pacientes tratados e não tratados.

O demandante apresentou duas análises de custo-efetividade, na primeira replicou o modelo elaborado pela Secretaria-Executiva, apresentado no Relatório 481 de 2019, e na segunda apresentou uma análise de custo-efetividade e custo-utilidade baseada em um estudo publicado na literatura. Ambas as análises já haviam sido apresentadas pelo demandante no Relatório nº 617 de 2021. A RCEI obtida no primeiro modelo foi de R\$ R\$ 3.678.296/AVG sem considerar a taxa de desconto e utilizando o preço da alfa-glicosidase 20 mg/kg de R\$ 1.070,00 por unidade. As RCEIs obtidas no segundo modelo foram de AVG razões de custo-efetividade incremental sendo de R\$ 3.236.021/AVG e de R\$ 1.545.165/AVG. As análises de sensibilidade do modelo 2 demonstraram que a tecnologia é, em todas as simulações, mais custosa e mais efetiva, diferente da análise apresentada no relatório anterior

(Relatório nº 617 de 2021), a qual demonstrava algumas simulações sendo menos efetiva que os cuidados usuais. Isso, provavelmente, se deu pela alteração do dado de efetividade utilizado pelo demandante. Vale destacar que os dados de mortalidade são oriundos de uma metanálise que tem base em dados de uma revisão sistemática de baixa qualidade. A magnitude de efeito mostrada é extremamente rara para uma intervenção terapêutica e deve ser utilizada com cautela. Além disso, os parâmetros mais sujeitos à incerteza foram as medidas de efetividade avaliadas, isto é, qualidade de vida e sobrevida. Sendo assim, os resultados apresentados na RCEI, além de bastante elevados, também foram construídos sob muita incerteza. Em comparação com as outras duas submissões, houve redução dos resultados da RCEI demonstrados pelo demandante na submissão atual causada, provavelmente, pelo menor custo de tratamento considerado, pelas diferenças oriundas da extração dos dados de sobrevida e de perda de função (modelo 1) e pela substituição do dado de efetividade (modelo 2).

Os modelos de custo-efetividade, apresentados pelo demandante, foram recalculados utilizando a média ponderada do preço dos últimos 18 meses de R\$ 1.303,63, contido no Banco de Preços em Saúde. Além da atualização do custo de tratamento, foi alterado o dado de efetividade para a estimativa de redução de risco de 59% (HR 0,41; IC95% 0,19 a 0,87), obtida na coorte de Gungor e colaboradores (2013) no modelo 2. Os resultados obtidos para as Razões de custo-efetividade incrementais foram R\$ 4.481.597,24 / AVG (Modelo 1) e R\$ 2.590.476,76/AVG (Modelo 2) e de R\$ 5.189.584,85/ AVAQ (Modelo 2), superiores àquelas apresentadas pelo demandante.

Sobre a análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante, comparando com um cenário no qual os pacientes recebem o tratamento via judicialização, o demandante estimou uma economia de custos na ordem de R\$ 11,1 milhões em 2022 e de R\$ 116,7 milhões em cinco anos mesmo com a ampliação do uso da alfa-glicosidase. Especificamente para o doença de Pompe de início tardio, estimou uma economia de R\$ 104,2 milhões. No entanto, na análise, o demandante utiliza o preço líquido do medicamento, ou seja, livre de impostos e desconsidera os valores praticados em compras públicas. Além disso, a comparação com os valores projetados referentes à judicialização poder ter superestimado a economia de custos com a incorporação do medicamento. Ressalta-se que, os resultados de economia de custo com a incorporação da tecnologia difere da análise feita na primeira submissão, na qual foram estimados impactos entre R\$ 613,8 milhões e R\$ 1,0 bilhão em cinco anos.

Para embasar melhor a decisão sobre a incorporação da tecnologia, as análises de impactos orçamentários foram recalculadas com base nos dados apresentados no Relatório nº 481. Em um dos cenários, estimou-se que a incorporação da alfa-glicosidase para doença de pompe de início tardio gere um impacto orçamentário no primeiro ano de aproximadamente R\$ 113,5 milhões e de R\$ 823 milhões para o total de cinco anos após a incorporação. Considerando uma absorção da tecnologia progressiva, estimou-se um impacto orçamentário de aproximadamente R\$700 milhões em cinco anos. Em outro cenário, a estimativa do impacto da alfa-glicosidase no primeiro ano é de R\$160 milhões e de R\$ 1 bilhão em cinco anos. Considerando uma absorção da tecnologia

progressiva, estimou-se um impacto orçamentário de aproximadamente R\$904 milhões em cinco anos.

Ao final, o demandante destacou com dados consistentes os seguintes pontos:

- A alta taxa de judicialização da alfa- α -glucosidase, desde o ano de 2018, e estimaram um valor para os próximos 4 anos de forma a aplicar em um impacto orçamentário. Concluiu que haveria uma economia de R\$ 11,1 milhões para 2022 e de R\$ 116,7 milhões para o período de 2022 a 2026;
- Não avaliação da indicação formalmente pelo NICE e incorporação da tecnologia em outros países por meio de programas específicos para doenças raras, como na Austrália;
- O compromisso em manter o fornecimento da alfa- α -glucosidase para o SUS, entendendo a questão de horizonte tecnológico mas esclarecendo que há pacientes que necessitam da incorporação da tecnologia de forma a não os deixar desassistidos. O demandante ainda pontua o caso da doença de Gaucher, o qual a imiglucerase é um medicamento incorporado e a aprovação posterior do eliglustate não ocasionou nenhum prejuízo ou falta de abastecimento;
- Finaliza mostrando a importância da tecnologia para o alívio dos efeitos físicos e influência na qualidade de vida dos pacientes.

Apesar desses pontos que sustentam a TRE, há comentários gerais abaixo que fomentam o debate sobre a incorporação da tecnologia no tratamento de doença de pompe de início tardio:

- Os benefícios clínicos estão bem embasados em estudos observacionais e de apenas um ECR (LOTS). Apesar de parecer que há um ganho clínico, esse pode estar superestimado, sobretudo em relação à sobrevida;
- As evidências econômicas mostram um RCEI alto (apesar de típico para doenças raras). É difícil prever o impacto da incorporação uma vez que trabalha apenas com a comparação de um cenário em que os pacientes recebem o medicamento via judicialização;
- O preço praticado para as análises econômicas não possui isenção de ICMS e nem o desconto CAP. Fazer as análises econômicas baseando-se na suposição de que o medicamento será vendido por um preço livre de impostos pode ter subestimado o impacto da incorporação;
- O medicamento já está incorporado para doença de Pompe precoce: ressalta-se a necessidade de discussão acerca do rastreamento e do diagnóstico precoce desta condição de saúde, a fim de possibilitar o acesso ao medicamento na condição mais precoce da doença e onde pairam evidências de melhor qualidade quanto ao uso da alfa- α -glucosidase.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a chamada pública nº 12 para a inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente referente à discussão deste tema durante o período de 15/03/2022 a 28/03/2022. Treze pessoas se inscreveram e os representantes, titular e suplente, foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

Durante a apreciação inicial do tema, ocorrida na 109ª Reunião da Conitec, a participante, de 49 anos, relatou que tem experiência com a TRE de alfa-glicosidase ácida há sete anos. A representante começou o seu depoimento narrando a dificuldade de conseguir o diagnóstico para a DPIT, uma vez que passou dez anos sendo acompanhada por diferentes especialistas sem alcançar um diagnóstico. Os primeiros sintomas identificados foram dificuldade de rendimento em atividades físicas e perda de massa muscular. Segundo o relato da participante, o diagnóstico veio a partir da neuropediatra da filha, que observou que a representante possuía dificuldades para desempenhar atividades básicas como subir as escadas, caminhar e levantar a filha pequena no colo. A partir disso, a paciente e o irmão, que também estava atrás de um diagnóstico, fizeram alguns exames e conseguiram a detecção da doença de Pompe de início tardio. Em 2015, os dois tiveram acesso à TRE pela via judicial.

No ano de 2018, a participante passou três meses sem o medicamento e, no curto período, precisou realizar terapia respiratória com a ajuda de aparelho (BiPAP) devido a um comprometimento do pulmão. Após acessar o medicamento novamente, a paciente fez o seu uso contínuo e, a partir disso, acredita que conseguiu controlar a condição de saúde, sem apresentar piora. Além disso, informou que conseguiu alcançar resultados positivos na capacidade respiratória, com significativa melhora na qualidade de vida. A representante também relatou que, embora tenha parado de trabalhar desde que começou a usar o BiPAP, ainda se considera muito ativa no cotidiano, sem nenhuma dependência, e que continua dirigindo e cuidando das filhas e da neta.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kroos M, Pomponio RJ, van Vliet L, et al. Update of the Pompe disease mutation database with 107 sequence variants and a format for severity rating. *Hum Mutat*; 29. Epub ahead of print 2008. DOI: 10.1002/HUMU.20745.
2. Slonim AE, Bulone L, Goldberg T, et al. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve* 2007; 35: 70–77.
3. Winchester B, Bali D, Bodamer OA, et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab* 2008; 93: 275–281.
4. Llerena JC, Horovitz DM, Nagahashi Marie SK, et al. The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr*; 155. Epub ahead of print October 2009. DOI: 10.1016/J.JPEDS.2009.07.006.
5. Levine JC, Kishnani PS, Chen YT, et al. Cardiac remodeling after enzyme replacement therapy with acid alpha-glucosidase for infants with Pompe disease. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 1033–1042.
6. Geel TM, McLaughlin PMJ, de Leij LFMH, et al. Pompe disease: current state of treatment modalities and animal models. *Mol Genet Metab* 2007; 92: 299–307.
7. Bembi B, Cerini E, Danesino C, et al. Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology*; 71. Epub ahead of print 2008. DOI: 10.1212/WNL.0B013E31818DA91E.
8. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 928–942.
9. Toscano A, Rodolico C, Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Ann Transl Med* 2019; 7: 284–284.
10. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis*; 8. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1186/1750-1172-8-49.
11. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2012; 45: 319–333.
12. A. E. Glycogen Storage Disease Type II (Pompe Disease), <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T116933>. (2018).
13. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet (London, England)* 2008; 372: 1342–1353.
14. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*; 148. Epub ahead of print 2006. DOI: 10.1016/J.JPEDS.2005.11.033.
15. Leslie N, Bailey L. Pompe Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K et al. GeneReviews®, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/>. (1993).
16. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet (London, England)* 2012; 379: 335–341.
17. Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, et al. Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel. *Can J Neurol Sci* 2016; 43: 472–485.
18. SUS. BM da SCN de I de T no. Alfa- α -glucosidase como terapia de reposição enzimática da doença de Pompe: relatório de recomendação, http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_alfa-alfaglicosidase_Pompe_CP_33_2019.pdf. (2019).
19. Hagemans MLC, Winkel LPF, Hop WCJ, et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology* 2005; 64: 2139–2141.
20. Schoser B, Stewart A, Kanters S, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following α -glucosidase treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2017; 264: 621–630.
21. Koeberl DD, Kishnani PS, Chen YT. Glycogen storage disease types I and II: treatment updates. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 159–164.
22. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Relatório no 481 de out/2019 - Alfa- α -glucosidase como terapia de reposição enzimática na doença de Pompe.
23. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Relatório no 617 de fev/2021 - Alfa- α -glucosidase como terapia de reposição enzimática na Doença de Pompe de início tardio.

24. Kanters TA, Van Der Ploeg AT, Kruijshaar ME, et al. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adult patients with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis*; 12. Epub ahead of print 13 December 2017. DOI: 10.1186/S13023-017-0731-0.
25. Myozyme. Alfa- α -glucosidase. Pó Liofilizado para Solução Injetável.
26. Orlikowski D, Pellegrini N, Prigent H, et al. Recombinant human acid α -glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 477–482.
27. Marzorati M, Porcelli S, Bellistri G, et al. Exercise testing in late-onset glycogen storage disease type II patients undergoing enzyme replacement therapy. *Neuromuscul Disord*; 22 Suppl 3. Epub ahead of print 1 December 2012. DOI: 10.1016/J.NMD.2012.10.017.
28. Ravaglia S, Danesino C, Moglia A, et al. Changes in nutritional status and body composition during enzyme replacement therapy in adult-onset type II glycogenosis. *Eur J Neurol* 2010; 17: 957–962.
29. van Capelle CI, van der Beek NAME, Hagemans MLC, et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: a three-year open-label study. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 775–782.
30. van der Ploeg A, Carlier PG, Carlier RY, et al. Prospective exploratory muscle biopsy, imaging, and functional assessment in patients with late-onset Pompe disease treated with alglucosidase alfa: The EMBASSY Study. *Mol Genet Metab* 2016; 119: 115–123.
31. Vianello A, Semplicini C, Paladini L, et al. Enzyme replacement therapy improves respiratory outcomes in patients with late-onset type II glycogenosis and high ventilator dependency. *Lung* 2013; 191: 537–544.
32. Forsha D, Li JS, Smith PB, et al. Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. *Genet Med* 2011; 13: 625–631.
33. Harlaar L, Hogrel JY, Perniconi B, et al. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. *Neurology* 2019; 93: e1756–e1767.
34. Orlikowski D, Falissard B, Laforêt P, et al. P4.41 Alglucosidase alfa reduces non-invasive ventilation needs in late-onset Pompe disease: Post-hoc analysis from the late onset treatment study. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 716–717.
35. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1396–1406.
36. Van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab* 2012; 107: 456–461.
37. Alonso-Pérez J, Nuñez-Peralta C, Montesinos P, Sánchez-González J, Llauger J, Segovia S et al. A prospective 4 years longitudinal study of quantitative muscle MRI in a large cohort of patients with Late Onset Pompe disease. *J Neuromuscul Dis* 2019; 6: (s2):S34.
38. Anderson LJ, Henley W, Wyatt KM, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with late-onset Pompe disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37: 945–952.
39. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, et al. New motor outcome function measures in evaluation of late-onset Pompe disease before and after enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve* 2012; 45: 831–834.
40. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, et al. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurol* 2012; 259: 952–958.
41. Clemens P, Laforet P, Kacena K, Sanson B-J, Hopkin R VDPA. Long-term efficacy of alglucosidase alfa in late-onset Pompe disease. *Neurology* 2017; 88: P1.120.
42. De Vries JM, Van Der Beek NA, Hop WC, et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis*; 7. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1186/1750-1172-7-73.
43. De Vries JM, Kuperus E, Hoogeveen-Westerveld M, et al. Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med* 2017; 19: 90–97.
44. Diaz-Manera J, Attarian S, Borges J, Bouhour F, Chien Y, Choi Y et al. Initial results of the avalglucosidase alfa phase 3 COMET trial in late-onset Pompe disease patients. *J Neuromuscul Dis* 2021; 8: (s1):S78–9.
45. Filosto M, Cotti Piccinelli S, Ravaglia S, et al. Assessing the Role of Anti rh-GAA in Modulating Response to ERT in a Late-Onset Pompe Disease Cohort from the Italian GSDII Study Group. *Adv Ther*; 36. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1007/S12325-019-00926-5.
46. Güngör D, De Vries JM, Brusse E, et al. Enzyme replacement therapy and fatigue in adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2013; 109: 174–178.

47. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, et al. Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2016; 39: 253–260.
48. Güngör D, De Vries JM, Hop WCJ, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis*; 6. Epub ahead of print 2011. DOI: 10.1186/1750-1172-6-34.
49. Gutschmidt K, Musumeci O, Díaz-Manera J, et al. STIG study: real-world data of long-term outcomes of adults with Pompe disease under enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa. *J Neurol* 2021; 268: 2482–2492.
50. Korlimarla A, Lim JA, McIntosh P, et al. New Insights into Gastrointestinal Involvement in Late-Onset Pompe Disease: Lessons Learned from Bench and Bedside. *J Clin Med*; 10. Epub ahead of print 1 August 2021. DOI: 10.3390/JCM10153395.
51. Kuperus E, Kruijshaar ME, Wens SCA, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: A 5-year prospective study. *Neurology* 2017; 89: 2365–2373.
52. Kuperus E, Van Der Meijden JC, In't Groen SLM, et al. The ACE I/D polymorphism does not explain heterogeneity of natural course and response to enzyme replacement therapy in Pompe disease. *PLoS One* 2018; 13: e0208854.
53. Nagura H, Hokugo J, Ueda K. Long-Term Observation of the Safety and Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy in Japanese Patients with Pompe Disease: Results From the Post-marketing Surveillance. *Neurol Ther* 2019; 8: 397–409.
54. Ditters I, Van Kooten H, Van Der Beek N, et al. POMPE DISEASE: EP.203 Mobility, usual activities and EQ-5D visual analogue score improvement with avalglucosidase alfa in Late-onset Pompe disease during the COMET trial. *Neuromuscul Disord* 2021; 31: S111.
55. Regnery C, Kornblum C, Hanisch F, et al. 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 837–845.
56. Schoser B, Bratkovic D, Byrne B, Diaz-Manera J, Laforet T, Mozaffar T et al. Efficacy and safety of cipaglucosidase alfa/ miglustat versus alglucosidase alfa/placebo in late- onset Pompe disease: PROPEL study. *J Neuromuscul Dis* 2021; 8: (s1):S152.
57. Semplicini C, De Antonio M, Taouagh N, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: Prospective analysis from the French Pompe Registry. *J Inherit Metab Dis*; 43. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1002/JIMD.12272.
58. Shirilla D, Pasnoor M, Jawdat O, Farmakidis C, Jabari D, Barohn R et al. Frequency of performance outcome measures in LOPD. *J Clin Neuromuscul Dis* 2020; 21: 165.
59. Stockton DW, Kishnani P, van der Ploeg A, et al. Respiratory function during enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start. *J Neurol* 2020; 267: 3038–3053.
60. Van Der Meijden JC, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, et al. Enzyme replacement therapy reduces the risk for wheelchair dependency in adult Pompe patients. *Orphanet J Rare Dis*; 13. Epub ahead of print 22 May 2018. DOI: 10.1186/S13023-018-0824-4.
61. van der Meijden JC, Güngör D, Kruijshaar ME, et al. Ten years of the international Pompe survey: patient reported outcomes as a reliable tool for studying treated and untreated children and adults with non-classic Pompe disease. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38: 495–503.
62. Vanherpe P, Fieuws S, D'Hondt A, et al. Late-onset Pompe disease (LOPD) in Belgium: clinical characteristics and outcome measures. *Orphanet J Rare Dis*; 15. Epub ahead of print 5 April 2020. DOI: 10.1186/S13023-020-01353-4.
63. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z EA. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*; 5: 210.
64. Sarah B, Giovanna B, Emanuela K, et al. Clinical efficacy of the enzyme replacement therapy in patients with late-onset Pompe disease: a systematic review and a meta-analysis. *J Neurol* 2022; 269: 733–741.
65. Dornelles AD, Junges APP, Pereira TV, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Enzyme Replacement Therapy in Late-Onset Pompe Disease. *J Clin Med*; 10. Epub ahead of print 1 November 2021. DOI: 10.3390/JCM10214828.
66. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol* 2013; 260: 951–959.

67. Cotti Piccinelli S, Ravaglia S, Servidei S, et al. The role of anti rh-GAA in modulating response to ert in late-onset pompe disease: The final data from the IgERT study. *Acta Myol* 2019; 38: 133.
68. De Vries JM, Kuperus E, Hoogeveen-Westerveld M, et al. Response to Herbert et al. *Genet Med* 2017; 19: 1282–1283.
69. Nagura H, Hokugo J, Ueda K. Long-Term Observation of the Safety and Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy in Japanese Patients with Pompe Disease: Results From the Post-marketing Surveillance. *Neurol Ther* 2019; 8: 397–409.
70. Ditters IAM, Huidekoper HH, Kruijshaar ME, et al. Effect of alglucosidase alfa dosage on survival and walking ability in patients with classic infantile Pompe disease: A multicentre observational follow-up study of the European Pompe Consortium. *Mol Genet Metab* 2022; 135: S39.
71. Regnery C, Kornblum C, Hanisch F, et al. 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 837–845.
72. van der Meijden JC, Kruijshaar ME, Harlaar L, et al. Long-term follow-up of 17 patients with childhood Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2018; 41: 1205–1214.
73. Angelini C, Semplicini C, Pegoraro E, et al. Clinical features and outcome measures during 1 year enzyme replacement therapy in late onset GSD II patients. *Acta Myol* 2011; 30: 159.
74. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, et al. Long-term follow-up effects on enzyme replacement treatment of adult form of acid maltase deficiency myopathy. *Acta Myol* 2011; 30: 152.
75. Cotti SP, Ravaglia S, Servidei S, et al. The role of anti rh-GAA in modulating response to ert in late-onset pompe disease: the final data from the IgERT study. *Acta Myol* 2019; 38: 133.
76. de Vries JM. Anti-alglucosidase alfa antibodies and infusion-associated reactions in 73 treated adult Pompe patients. *J Neuromuscul Dis* 2014; 1: S81–403.
77. de Vries JM, Kuperus E, Hoogeveen-Westerveld M, et al. T.P.19. *Neuromuscul Disord* 2014; 24: 870.
78. Harlaar L, Hogrel J, Perniconi B, et al. O.23A 10 year prospective study on the effects of enzyme replacement therapy in adult Pompe patients. *Neuromuscul Disord* 2019; 29: S122.
79. Harlaar L, Hogrel JY, Perniconi B, et al. Variable effects of enzyme replacement therapy in adults with Pompe disease: a 10 year prospective study. *Eur J Neurol*; 26.
80. Harlaar L, Hogrel JY, Perniconi B, et al. Variable effects of enzyme replacement therapy in adults with Pompe disease: 10 years' follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42: 242.
81. Laforet P, Clemens PR, Corzo D, et al. Safety and efficacy results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of alglucosidase alfa for the treatment of Pompe disease in juveniles and adults. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 832.
82. Schoser B, Bratkovic D, Byrne B, et al. Cipaglucosidase alfa/miglustat versus alglucosidase alfa/placebo in late-onset Pompe disease (LOPD): PROPEL study subgroup analyses. *Mol Genet Metab* 2022; 135: S27–S28.
83. Semplicini C, Letard P, De Antonio M, et al. New motor function's outcome measures during 1 year enzyme replacement therapy in 40 late-onset GSDII patients. *Acta Myol* 2012; 31: 95.
84. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol* 2010; 257: 91–97.
85. Thurberg B. Enzyme replacement therapy reduces glycogen in skeletal muscle biopsies of late-onset Pompe patients. *Mol Genet Metab* 2013; 108: 90.
86. van der Ploeg A, Clemens P., Corzo D, et al. Placebo-controlled study of alglucosidase alfa in adults with pompe disease. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: e116–e117.
87. van der Ploeg A, Clemens P, Corzo D, et al. Safety and efficacy results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of alglucosidase alpha for the treatment of Pompe's disease in juveniles and adults. *Eur J Neurol* 2008; 15: 412–413.
88. van der Ploeg A, Clemens P, Corzo D, et al. Results from a randomized, double-blind, multicenter, multinational, placebo-controlled study of the safety and efficacy of myozyme, recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA), for the treatment of Pompe disease in juveniles and adults. *Neurology* 2008; 71: 155.
89. Van Der Ploeg A, Clemens P, Hopkin RJ, et al. Long-term efficacy of alglucosidase alfa in late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2017; 120: S134.
90. van der Ploeg AT, de Vries JM, Kuperus E, et al. Anti-alglucosidase alfa antibodies and infusion-associated

- reactions in 73 treated adult Pompe disease patients. *Mol Genet Metab* 2015; 114: S121.
91. Vanherpe P, Fieuw S, D'Hondt A, et al. Late-onset Pompe disease (LOPD) in Belgium: clinical characteristics and outcome measures. *J Neuromuscul Dis* 2021; 8: S21-22.
 92. Wilson AB, Kishnani PS, Van Der Ploeg A, et al. Selecting an appropriate comparison group: Characterizing treated and untreated patients in the pompe registry. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2011; 20: S176.
 93. Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, et al. Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: a 2-year follow-up study. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 301-310.
 94. Papadimas GK, Spengos K, Konstantinopoulou A, et al. Adult Pompe disease: clinical manifestations and outcome of the first Greek patients receiving enzyme replacement therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113: 303-307.
 95. Van der Beek NAME, Hagemans MLC, Reuser AJJ, et al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2009; 19: 113-117.
 96. Wokke JHJ, Escolar DM, Pestronk A, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: A prospective cohort study. *Muscle Nerve* 2008; 38: 1236-1245.
 97. Junges APP, Dornelles AD, da Veiga Pereira T, Krug B, Gonçalves C SI. A meta-analysis of enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2021; 132: S84.
 98. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M et al. The Newcastle- Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta- analyses. *Ottawa Hosp Res Inst.*
 99. Institute TJB. Critical appraisal checklist for case series. *JB*, https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf. (2017).
 100. Saúde. M de. Diretriz de Avaliação Econômica - 2a edição. Diretrizes Metodológicas.
 101. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde, <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf> (2022, accessed 19 June 2022).
 102. Kanters TA, Hagemans MLC, van der Beek NAME, et al. Burden of illness of Pompe disease in patients only receiving supportive care. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 1045-1052.
 103. Therapeutics. A. A Phase 3 Double-blind Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Intravenous ATB200 Co-administered With Oral AT2221 in Adult Subjects With Late Onset Pompe Disease Compared With Alglucosidase Alfa/Placebo. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03729362> (2021).
 104. Therapeutics. A. A Phase 3 Open-label Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Intravenous ATB200 Co-administered With Oral AT2221 in Adult Subjects With Late Onset Pompe Disease. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04138277> (2021)
 105. Cortellis. Clarivate Analytics. <https://clarivate.com/products/cortellis/>
 106. Search Orphan Drug Designations and Approvals. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm>
 107. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en>
 108. Administration USF and D. <https://www.fda.gov/>
 109. Nexviazyme.[Bula]. Cambridge, MA: Genzyme Corporation. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761194s000lbl.pdf
 110. Página Inicial da Anvisa, <http://portal.anvisa.gov.br/>.
 111. Sanofi. Press Releases, Friday, November 12, 2021. , <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-11-12-12-38-38-2333221>

14. ANEXOS

APÊNDICE 1 . Lista de publicações excluídas e razão para exclusão

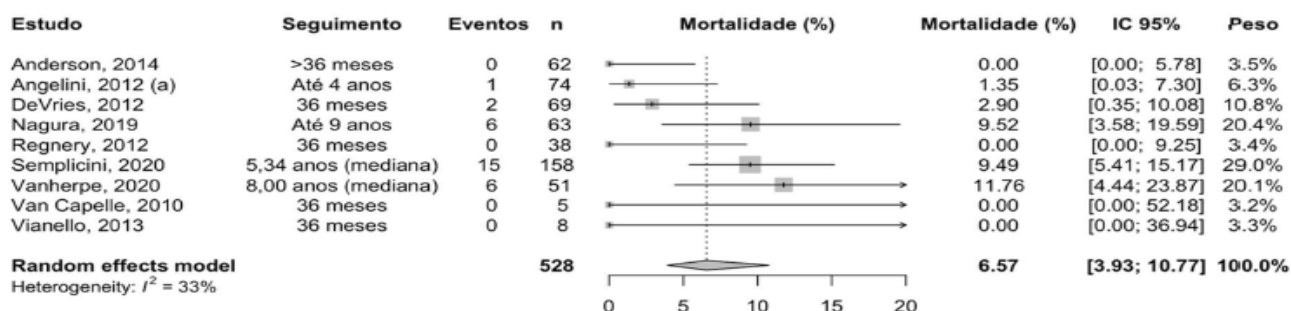
Publicação	Motivo da exclusão
Alonso-Pérez J, Segovia S, Domínguez-González C, Olivé M, Mendoza Grimón MD, Fernández-Torrón R, et al. Spanish Pompe registry: baseline characteristics of first 49 patients with adult onset of Pompe disease. <i>Med Clin</i> . 2020;154(3):80–5.	Desfecho
Hahn SH, Kronn D, Leslie ND, Pena LDM, Tanpaiboon P, Gambello MJ, et al. Efficacy, safety profile, and immunogenicity of alglucosidase alfa produced at the 4,000-liter scale in US children and adolescents with Pompe disease: ADVANCE, a phase IV, open-label, prospective study. <i>Genet Med</i> . 2018;20(10):1284–94.	Intervenção
Kishnani PS, Gibson JB, Gambello MJ, Hillman R, Stockton DW, Kronn D, et al. Clinical characteristics and genotypes in the ADVANCE baseline data set, a comprehensive cohort of US children and adolescents with Pompe disease. <i>Genet Med</i> . 2019;21(11):2543–51.	Desfecho
Laforêt P, Laloui K, Granger B, Hamroun D, Taouagh N, Hogrel J-Y, et al. The French Pompe registry. Baseline characteristics of a cohort of 126 patients with adult Pompe disease. <i>Rev Neurol (Paris)</i> . 2013;169(8–9):595–602.	Desfecho
Nuñez-Peralta C, Alonso-Pérez J, Segovia S, Llauger J, Montesinos P, Belmonte I, et al. A prospective 4 years follow up longitudinal study of quantitative muscle MRI in a large cohort of patients with late onset Pompe disease. <i>Neuromuscul disord</i> . 2019;29:S59–60.	Desfecho
Papadimas GK, Anagnostopoulos C, Xirou S, Michelakakis H, Terzis G, Mavridou I, et al. Effect of long term enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: A single-centre experience. <i>Neuromuscul disord</i> . 2021;31(2):91–100.	N < 30
Semplicini C, Letard P, De Antonio M, Taouagh N, Perniconi B, Bouhour F, et al. Late-onset Pompe disease in France: molecular features and epidemiology from a nationwide study. <i>J Inher Metab Dis</i> . 2018;41(6):937–46.	Desfecho
Kooten H van, Harlaar L, Beek N van der, Doorn P van, Ploeg A van der, Brusse E. Discontinuation of enzyme replacement therapy in adults with Pompe disease: evaluating motives and clinical course. <i>Neuromuscul disord</i> . 2019;29:S61.	Desfecho
Kooten HA van, Harlaar L, Beek NAME van der, Doorn PA van, Ploeg AT van der, Brusse E, et al. Discontinuation of enzyme replacement therapy in adults with Pompe disease: Evaluating the European POMpe Consortium stop criteria. <i>Neuromuscul disord</i> . 2020;30(1):59–66.	Desfecho
Day J, Duong T, Hahn S, Kronn D, Leslie N, Pena L, et al. Minimal important difference and 4000L alglucosidase alfa effect size of the gross motor function measure-88 (GMFM-88) in pompe disease: Distribution-based estimates from ADVANCE. <i>Ann Neurol</i> . 2017;82(S21):S325–7.	Intervenção
Nuñez-Peralta C, Alonso-Pérez J, Llauger J, Segovia S, Montesinos P, Belmonte I, et al. Follow-up of late-onset Pompe disease patients with muscle magnetic resonance imaging reveals increase in fat replacement in skeletal muscles. <i>J Cachexia Sarcopenia Muscle</i> . 2020;11(4):1032–46.	N < 30

APÊNDICE 2 . Resultados dos estudos observacionais sem grupo comparador para cada desfecho de interesse, como apresentado pelo demandante e com análise crítica do NATS

Sobrevida e/ou Mortalidade

Noves estudos sem comparador^{29,31,38,40,42,53,55,57,62} apresentaram dados de mortalidade bruta na vigência de tratamento com TRE, incluindo 528 pacientes em período que variou de 36 meses a nove anos. Na metanálise apresentada pelo demandante, a mortalidade foi de 6,57% (IC 95% 3,93 a 10,77%; **Figura 1**), porém incluindo estudos com menos de 30 participantes, o que estaria em desacordo com o critério de elegibilidade do dossiê. O demandante chamou a atenção para o fato de que a taxa de mortalidade absoluta é similar ao observado no grupo em uso de TRE no estudo de Gungor 2013 (9%) e bem inferior à mortalidade observada na evolução natural da doença nesse estudo (35%), mas deve-se interpretar o resultado com cautela uma vez que o resultado para o grupo comparador nesse estudo possui limitações como o fato de analisar período diferente (2002 a 2011 para grupo comparador; 2011 em diante para intervenção).

Figura 1. Mortalidade bruta em pacientes tratados com alfa-*glucosidase* – metanálise feita pelo demandante



Metanálise para dados não comparados utilizando modelo de efeitos aleatórios e método de transformação dos dados por método logit. IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: dossiê do demandante.

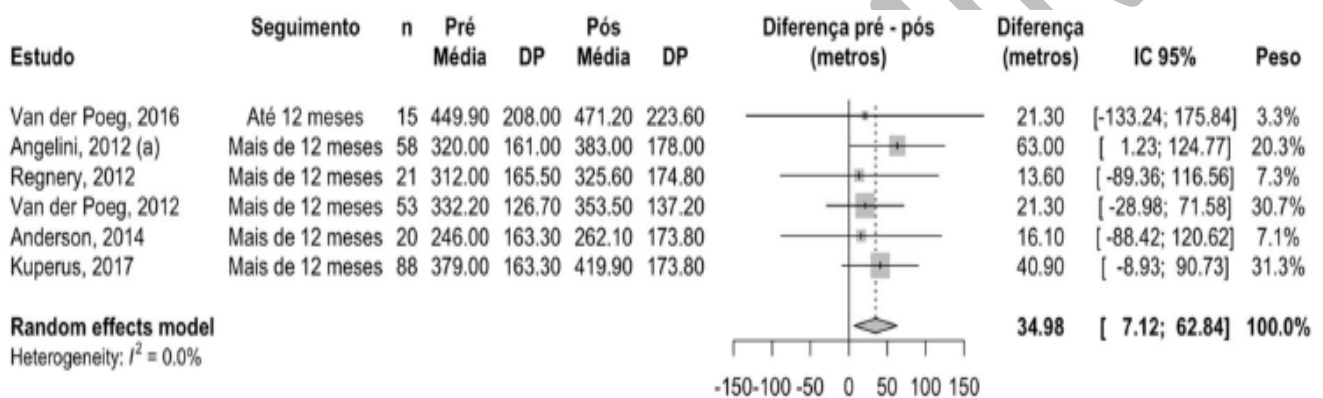
No artigo de Harlaar e colabores foram avaliados 30 pacientes desse estudo por até 10 anos de seguimento³³. Foram observados dois óbitos: um paciente durante o uso de alfa-*glucosidase* e outro paciente 28 meses após a interrupção do tratamento (tratamento foi interrompido por motivos pessoais). Nenhum óbito foi considerado diretamente relacionado ao tratamento.

Ademais, Clemens e colaboradores realizaram análise agrupada, incluindo 68 pacientes, do *Pompe Registry*, ECR LOTS e sua extensão⁴¹. Quatro pacientes (5,9%) foram a óbito durante os nove anos de seguimento. É importante ressaltar que esses eventos podem ser os mesmos eventos reportados nas publicações originais desses estudos.

Teste de Caminhada

O demandante também incluiu resultados de estudos observacionais no dossiê, apresentando resultado de metanálise comparando valores pré e pós-tratamento obtidos a partir de estudos não controlados, em uma abordagem do tipo antes e depois, na qual as médias pré e pós-tratamento são comparadas. Nessa abordagem, foram incluídos seis estudos, com dados do maior tempo de seguimento disponível para cada estudo^{30,36,38,40,51,55}. Com o tratamento, houve incremento médio de 34,98 metros na distância percorrida (IC 95% 7,12 a 62,84; $I^2=0\%$; $p=0,014$; **Figura 2**). Em análise de subgrupo de acordo com o tempo de seguimento, os resultados foram consistentes em estudos que avaliaram o impacto em um tempo de seguimento inferior e superior a 12 meses (**Figura 3**). Porém novamente, há inclusão de estudos com menos de 30 participantes na metanálise.

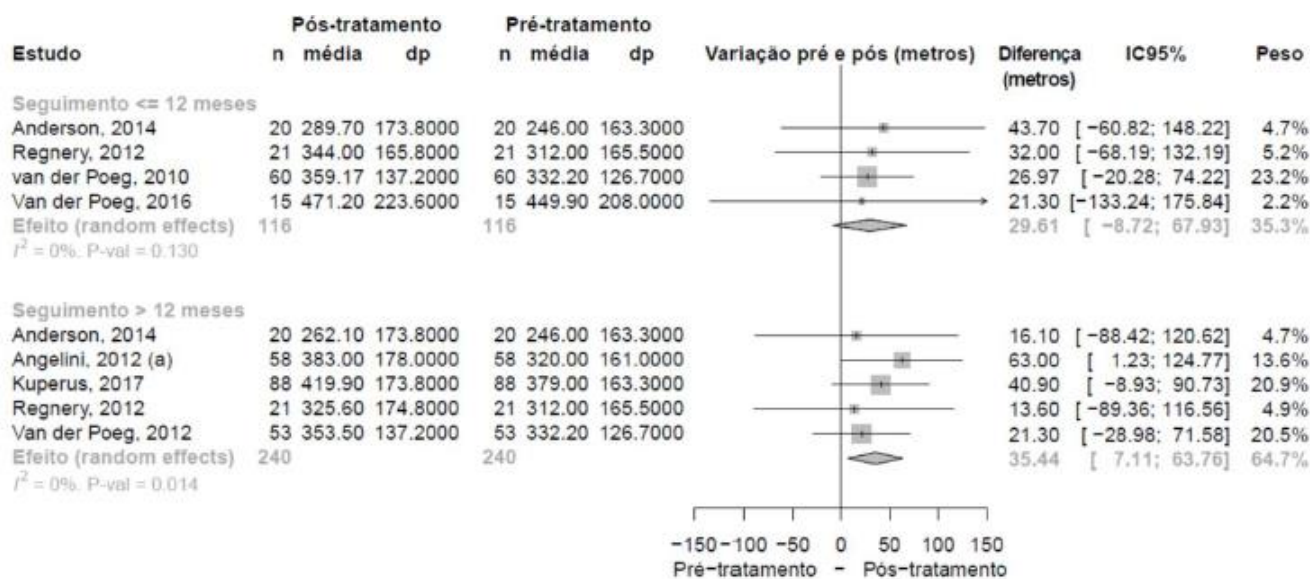
Figura 2. Variação na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos pré e pós tratamento com terapia de reposição enzimática.



Metanálise para dados não comparados utilizando modelo de efeitos aleatórios e método de transformação dos dados por método logit. DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: elaboração pelo demandante.

Figura 3. Variação na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos pré e pós tratamento com terapia de reposição enzimática, de acordo com tempo de seguimento.



Metanálise para dados não comparados utilizando modelo de efeitos aleatórios e método de transformação dos dados por método logit. DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: elaboração pelo demandante.

O demandante também relata os resultados de outros estudos primários reportam ganho na distância média percorrida no teste, sobretudo nos primeiros anos de tratamento. Os resultados desses outros estudos primários sugerem que essa melhora tenha um declínio após alguns anos de tratamento. Harlaar e colaboradores avaliaram 30 pacientes inicialmente incluídos no ECR LOTS e acompanhados por até 10 anos de seguimento³³. Entre esses pacientes, no início do tratamento, a distância média percorrida foi de 49% do previsto (intervalo interquartil [IQR] 41%-62%). Durante o tratamento, a distância melhorou durante os primeiros 3 anos. Após esse período, houve um declínio secundário. Após 10 anos, a média do TC6min foi menor do que no início do tratamento (-22,2% predito, $p < 0,001$).

Em resumo de congresso, Shirilla e colaboradores reportaram que entre 198 pacientes do *Pompe Registry* em tratamento com TRE houve aumento médio de 0,5% na distância percorrida no TC6min⁵⁸. Entretanto, esse estudo não reportou o tempo de seguimento ou a distância percorrida na linha de base, limitando a interpretação desse dado.

Clemens e colaboradores realizaram análise agrupada, incluindo 68 pacientes, do *Pompe Registry*, ECR LOTS e sua extensão, seguidos por 9 anos⁴¹. A porcentagem prevista do TC6min aumentou nos primeiros 2 a 3 anos após o início do tratamento, seguido por um declínio leve nos próximos 3 anos; nos primeiros 6 anos de tratamento houve uma redução absoluta de 6,4%.

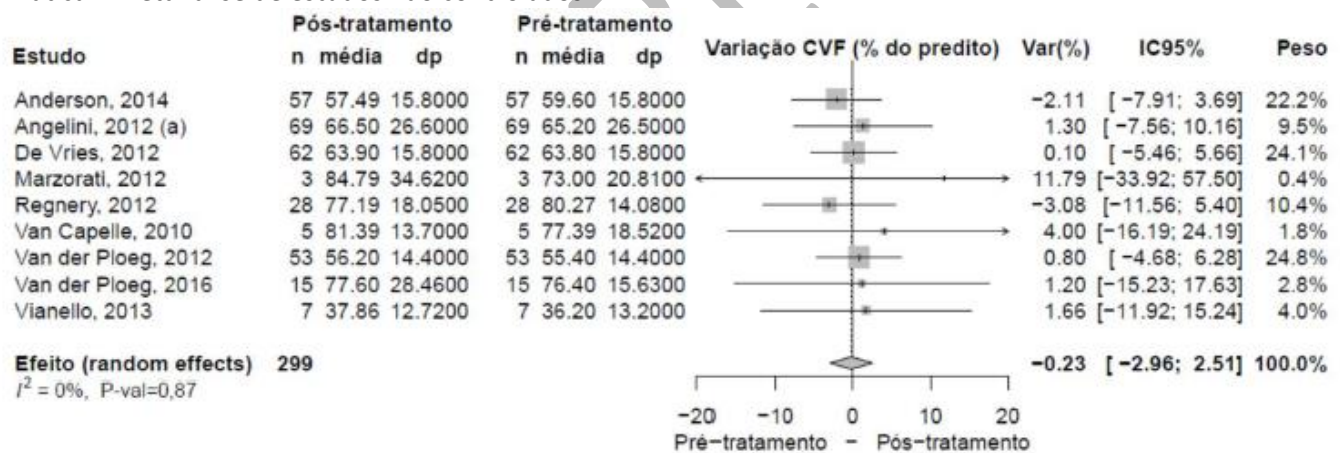
Semplicini e colaboradores reportaram dados de 158 pacientes tratados com alfa alglicosidase, provenientes do *French Pompe Registry*⁵⁷. Na linha de base, a distância média percorrida era de 56,95 (DP 23,64). Durante os primeiros 2,2 anos de seguimento, foi observado um aumento médio de 1,4%/ano (DP 0,5) na distância percorrida durante o TC6min ($p < 0,01$). Após esse período, foi observada uma redução média de 2,3%/ano e ($p < 0,001$). O estudo STIG incluiu 68 pacientes em uso de alfa-arglicosidase por pelo menos três anos⁴⁹. Durante o tratamento, houve benefício durante os 5 primeiros anos, com aumento de (em comparação à linha de base) 3,03% no primeiro ano, 1,93% no segundo ano, 0,59% no terceiro ano, 2,21% no quarto ano e 4,0% no quinto ano. Após 10 anos de tratamento houve redução não

significativa da distância percorrida em comparação com a linha de base, (-16,5%; DP 26,69%; p=0,304). No estudo PROPEL, 38 pacientes foram tratados com alfa-amilglicosidase 20 mg/kg cada duas semanas⁵⁶. Nesses pacientes, após 52 semanas, houve um aumento de 7,2 metros (EP 6,6) na distância percorrida no TC6min. Por esse estudo não apresentar valores pré-tratamento, não foi possível incluí-lo na metanálise.

Capacidade vital forçada

O demandante realizou metanálise comparando valores pré e pós-tratamento obtidos a partir de estudos não controlados, em uma abordagem do tipo antes e depois, na qual as médias pré e pós-tratamento são comparadas. Nessa abordagem foram incluídos nove estudos^{27,29-31,36,38,40,42,55}. De forma semelhante ao estudo LOTS, com o tratamento não houve perda de função pulmonar ao longo do tempo (variação: -0,23%; IC 95% -2,96 a 2,51%; I²=0%; p=0,87; **Figura 4**). Em análise de subgrupo de acordo com o tempo de seguimento, os resultados foram consistentes em estudos que avaliaram o impacto em um tempo de seguimento inferior e superior a 12 meses (**Figura 5**). Mais uma vez há inclusão de estudos com menos de 30 participantes na metanálise.

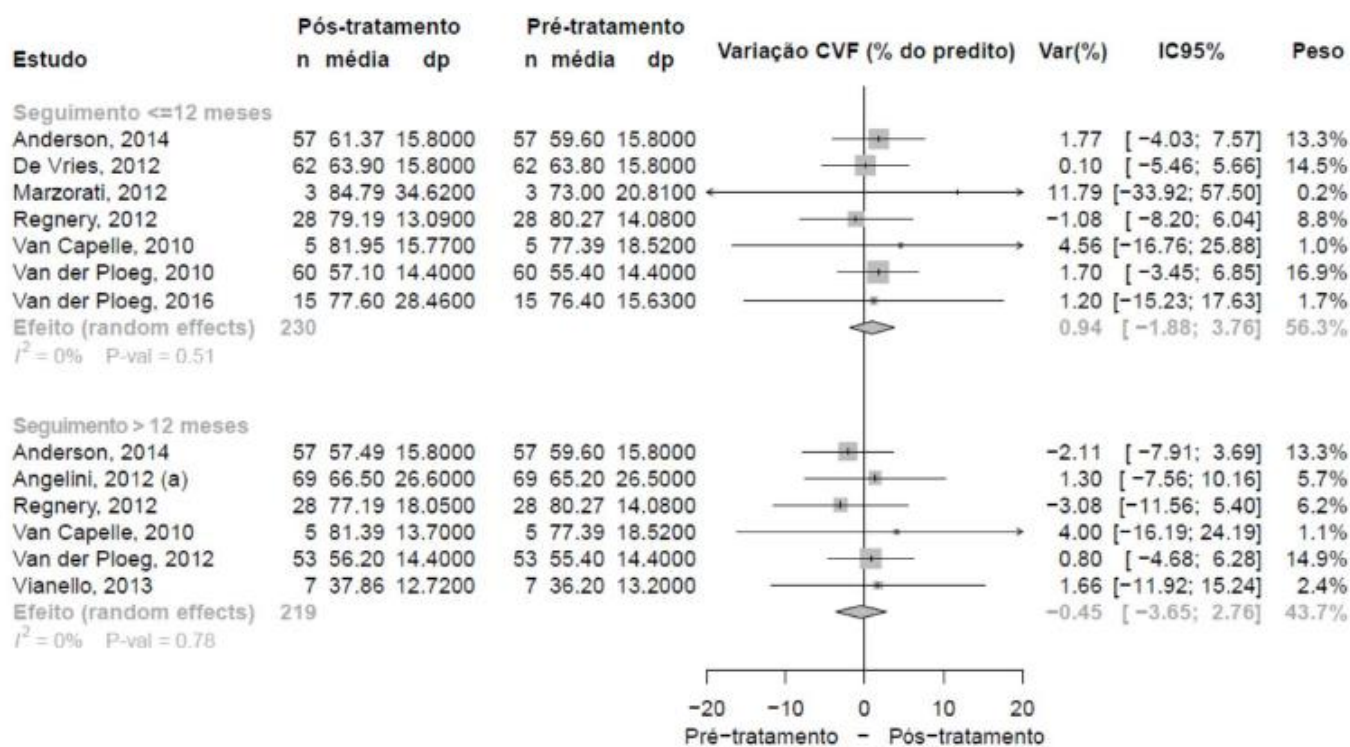
Figura 4. Variação no valor percentual predito para capacidade vital forçada pré e pós tratamento com reposição enzimática – metanálise de estudos não controlados.



Metanálise para dados não comparados utilizando modelo de efeitos aleatórios e método de transformação dos dados por método logit. CVF: capacidade vital forçada; DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: elaboração pelo demandante.

Figura 5. Variação no valor percentual predito para capacidade vital forçada pré e pós tratamento com reposição enzimática.



Metanálise para dados não comparados utilizando modelo de efeitos aleatórios e método de transformação dos dados por método logit. CVF: capacidade vital forçada; DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: elaboração pelo demandante.

Harlaar e colaboradores avaliaram 30 pacientes inicialmente incluídos no ECR LOTS e acompanhados por até 10 anos de seguimento³³. Na linha de base, a CVF na posição vertical foi 54% do previsto (IQR 47% a 68%) e na posição supina foi de 33% do relativamente estável nos primeiros 5 anos de tratamento. No entanto, após esse período, foi observado um declínio. Após 10 anos de tratamento, a CVF vertical diminuiu -11% do predito ($p < 0,001$). A CVF em decúbito dorsal declinou lentamente de maneira linear desde o início do tratamento (-9,2% do predito no período de 10 anos; $p < 0,001$). Stockton e colaboradores avaliaram a CVF na posição vertical em 396 pacientes incluídos no Pompe Registry⁵⁹. Após uma mediana de 4,0 anos de seguimento, a CVF permaneceu estável nos pacientes tratados com alfa-glicosidase. Resultados semelhantes foram observados em todos os subgrupos avaliados. Pacientes com menor tempo entre o início dos sintomas ou diagnóstico e o início do tratamento apresentaram melhores parâmetros na linha de base, que foram mantidos com o tratamento.

Clemens e colaboradores realizaram análise agrupada, incluindo 68 pacientes, do Pompe Registry, ECR LOTS e sua extensão⁴¹. O declínio anual estimado no % predito da CVF anterior ao início da alfa-glicosidase foi de 1,3% ao ano, enquanto o observado durante o período de acompanhamento de 9 anos foi de 0,78%. Semplicini e colaboradores reportaram dados de 158 pacientes tratados com alfa-glicosidase, provenientes do *French Pompe Registry*⁵⁷. Na linha de base, a CVF na posição vertical era 64,4% do valor predito (DP 26,2). Foi observada uma queda de 0,9%/ano (DP 0,1) ao longo do seguimento ($p < 0,001$). Para a CVF na posição supinada, foi observada uma queda de 0,82%/ano (DP 0,1) ao longo do seguimento ($p < 0,001$).

O estudo STIG incluiu 68 pacientes em uso de alfa-*glucosidase* por pelo menos 3 anos⁴⁹. Os pacientes se mantiveram estáveis durante o primeiro ano de tratamento, com aumento médio de 2,0% ($p=0,237$), seguido por declínio. Até o ano 5 foi observado declínio de (em comparação à linha de base) 3,88% e até o ano 9 de 14,93%, em comparação à linha de base.

No estudo PROPEL, 38 pacientes foram tratados com alfa-*glucosidase* 20 mg/kg a cada duas semanas⁵⁶. Nesses pacientes, após 52 semanas, houve redução de 4,0% do valor predito (EP 0,8) da CVP. Por esse estudo não apresentar valores pré-tratamento, não foi possível incluí-lo na metanálise.

Qualidade de vida

O demandante chama a atenção para o fato de que Orkikowski 2011, Van der Ploeg 2016 e Regnery 2012 são estudos observacionais sem grupo comparador que também avaliaram o impacto na qualidade de vida^{30,34,55}. Os dois primeiros observaram melhora, sem atingir significância estatística, enquanto o último não observou variação nas estimativas ponto em relação à linha de base. Os estudos incluíram de 5 a 38 pacientes cada, o que limita a capacidade analítica para esses desfechos. Cabe ressaltar que os dois primeiros são estudos com menos de 30 participantes e não deveriam ter sido incluídos na análise.

Em resumo de congresso, foi reportado dados de qualidade de vida referentes ao estudo COMET⁵⁴. Na linha de base, a média da utilidade avaliada de acordo com o EQ-5D-5L era 0,59 (DP 0,22). Após 49 semanas de tratamento, houve redução de 0,04 (DP 0,16) no índice EQ-5D-5L. Além disso, houve redução nos domínios do EQ-5D de mobilidade (-0,14 [EP 0,68]) e escala analógica visual do EQ-5D (-0,33 [EP 16,13]); não foi observada alteração no domínio atividades usuais (0,0 [EP 0,73]).

ANEXO 1. Estratégia de busca – tabela 3 do dossiê apresentada pelo demandante.

Identificador	Estratégia	Hits
MEDLINE (via PubMed)		
#1 Doença de Pompe	<p>"Glycogen Storage Disease Type II" [MeSH] OR "Acid Maltase Deficiency Disease" OR "Deficiency Disease, Acid Maltase" OR "Deficiency Disease, Lysosomal alpha-1,4-Glucosidase" OR "GAA Deficiency" OR "Deficiencies, GAA" OR "Deficiency, GAA" OR "GAA Deficiencies" OR "Generalized Glycogenosis" OR "Generalized Glycogenoses" OR "Glycogenoses, Generalized" OR "Glycogenosis, Generalized" OR "Glycogen Storage Disease II" OR "Glycogen Storage Disease Type 2" OR "Glycogenosis2" OR "Glycogenosis Type II" OR "Type II, Glycogenosis" OR "Type IIs, Glycogenosis" OR "GSD II" OR "Lysosomal alpha-1,4-Glucosidase Deficiency Disease" OR "Lysosomal alpha 1,4 Glucosidase Deficiency Disease" OR "Pompe Disease" OR "Disease, Pompe" OR "Pompe's Disease" OR "Disease, Pompe's" OR "Pompes Disease" OR "Deficiency of Alpha-Glucosidase" OR "Alpha-Glucosidase Deficiencies" OR "Alpha-Glucosidase Deficiency" OR "Deficiency of Alpha Glucosidase" OR "GSD2" OR "GSD2s" OR "Acid Alpha- Glucosidase Deficiency" OR "Acid Alpha Glucosidase Deficiency" OR "Acid Alpha-Glucosidase Deficiencies" OR "Alpha-Glucosidase Deficiencies, Acid" OR "Alpha-Glucosidase Deficiency, Acid" OR "Deficiencies, Acid Alpha-Glucosidase" OR "Deficiency, Acid Alpha- Glucosidase" OR "Glycogen Storage Disease Type II, Juvenile" OR "Juvenile Glycogen Storage Disease Type II" OR "Glycogen Storage Disease Type II, Infantile" OR "Infantile Glycogen Storage Disease Type II" OR "Acid Maltase Deficiency" OR "Acid Maltase Deficiencies" OR "Deficiencies, Acid Maltase" OR "Deficiency, Acid Maltase" OR "Maltase Deficiencies, Acid" OR "Alpha-1,4- Glucosidase Deficiency" OR "Alpha 1,4 Glucosidase Deficiency" OR "Alpha-1,4-Glucosidase Deficiencies" OR "Deficiencies, Alpha- 1,4-Glucosidase" OR "Deficiency, Alpha-1,4-Glucosidase" OR "Adult Glycogen Storage Disease Type II" OR "Glycogen Storage Disease Type II, Adult" OR "acid alpha-glucosidase" OR "GAA protein"</p>	3.063
#2 Terapia de reposição enzimática	<p>alpha-Glucosidases[MeSH] OR "alpha Glucosidases" OR "Maltases" OR "alpha-Glucosidase" OR "alpha Glucosidase" OR "Maltase-Glucoamylase" OR "Maltase Glucoamylase" OR "Lysosomal alpha-Glucosidase" OR "Lysosomal alpha Glucosidase" OR "alpha-Glucosidase, Lysosomal" OR "Acid Maltase" OR "Neutral alpha-Glucosidase" OR "Neutral alpha Glucosidase" OR "alpha-Glucosidase, Neutral" OR "Neutral Maltase" OR alglucosidase OR myozyme OR lumizyme OR "Enzyme replacement therapy"[MeSH] OR "Enzyme Replacement Therapies" OR "Replacement Therapies, Enzyme" OR "Replacement Therapy, Enzyme" OR "Therapies, Enzyme Replacement" OR "Therapy, Enzyme Replacement" OR "ERT"</p>	21.138
#3 Delineamentos	<p>(((((((((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))) OR (("Observational Study" [PublicationType] OR "Observational Study" OR "Observational Studies as Topic"[Mesh:noexp] OR "Cohort Studies"[Mesh:noexp] OR "Cohort Studies" OR "Cohort Study" OR "Cohort Analysis" OR "Historical Cohort Study" OR "Prospective Studies"[Mesh:noexp] OR "Prospective Studies" OR "Prospective Study" OR "Retrospective Studies"[Mesh:noexp] OR "Retrospective Studies" OR "Retrospective Study" OR "Case-Control Studies"[Mesh:noexp] OR "Case-Control Studies" OR "Case-Control Study" OR "Case Control Studies" OR "Case Control Study" OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh:noexp] OR "Cross- Sectional Studies" OR "Cross-Sectional Study" OR "Cross Sectional Analysis" OR "Cross Sectional Analyses" OR "Cross Sectional Studies" OR "Controlled Before-After Studies"[Mesh:noexp] OR "Controlled Before-After Studies" OR "Case study" OR "Case series")))) OR ((meta analysis[Publication Type] OR meta analysis[Title/Abstract] OR meta analysis[MeSH Terms] OR</p>	10.630.028

review[Publication Type] OR search*[Title/Abstract])) OR ((economics[Subheading:noexp] OR cost[Title/Abstract] OR health care costs[MeSH:noexp] OR "costs and cost analysis"[MeSH Term] OR cost effective*[Title/Abstract] OR cost*[Title/Abstract] OR cost benefit analys*[Title/Abstract] OR cost-benefit analysis[MeSH Term]))))

#4 Combinação	#1 AND #2 AND #3	808
Embase		
#1 Doença de Pompe	<p>'pompe disease'/exp OR 'pompe disease' OR 'cardiomuscular glycogenosis'/exp OR 'cardiomuscular glycogenosis' OR 'diffuse glycogenosis'/exp OR 'diffuse glycogenosis' OR 'disease, pompe'/exp OR 'disease, pompe' OR 'glucan1, 4 alpha glucosidase deficiency syndrome'/exp OR 'glucan1, 4 alpha glucosidase deficiency syndrome' OR 'glycogen storage disease type 2'/exp OR 'glycogen storage disease type 2' OR 'glycogen storage disease type ii'/exp OR 'glycogen storage disease type ii' OR 'glycogen storage disease, generalised'/exp OR 'glycogen storage disease, generalised' OR 'glycogen storage disease, generalized'/exp OR 'glycogen storage disease, generalized' OR 'glycogenose ii'/exp OR 'glycogenose ii' OR 'glycogenosis 2'/exp OR 'glycogenosis 2' OR 'glycogenosis ii'/exp OR 'glycogenosis ii' OR 'glycogenosis type 2'/exp OR 'glycogenosis type 2' OR 'glycogenosistype ii'/exp OR 'glycogenosis type ii' OR 'mckusick 23230'/exp OR 'mckusick 23230' OR 'pompe glycogenosis'/exp OR 'pompe glycogenosis' OR '1, 4 alpha d glucan glucohydrolase'/exp OR '1, 4 alpha d glucan glucohydrolase' OR 'acid alpha1, 4 glucosidase'/exp OR 'acid alpha1, 4 glucosidase' OR 'acid alpha glucosidase'/exp OR 'acid alpha glucosidase' OR 'acid amyloglucosidase'/exp OR 'acid amyloglucosidase' OR 'add glycohydrolase'/exp OR 'acid glycohydrolase' OR 'acid maltase'/exp OR 'acid maltase' OR 'alpha1, 4 glucosidase'/exp OR 'alpha1, 4 glucosidase' OR 'alpha amyloglucosidase'/exp OR 'alpha amyloglucosidase' OR 'amylo 1, 4 glucosidase'/exp OR 'amylo 1, 4 glucosidase' OR 'amylo alpha1, 4 alpha1, 6 glucosidase'/exp OR 'amylo alpha1, 4 alpha1, 6 glucosidase' OR 'amyloglucosidase'/exp OR 'amyloglucosidase' OR 'amyloglycosidase'/exp OR 'amyloglycosidase' OR 'e.c. 3.2.1.3'/exp OR 'e.c. 3.2.1.3' OR 'exo 1, 4 alpha d glucosidase'/exp OR 'exo 1, 4 alpha d glucosidase' OR 'exo 1, 4 alpha glucosidase'/exp OR 'exo 1, 4 alpha glucosidase' OR 'gamma amylase'/exp OR 'gamma amylase' OR 'glucan1, 4- alpha-glucosidase'/exp OR 'glucan1, 4- alpha-glucosidase' OR 'glucan1,4 alpha glucosidase'/exp OR 'glucan 1,4 alpha glucosidase' OR 'gluco amylase'/exp OR 'gluco amylase' OR 'glucoamylase'/exp OR 'glucoamylase' OR 'glucoamylase 1'/exp OR 'glucoamylase 1' OR 'glycoamylase'/exp OR 'glycoamylase' OR 'lysosomal alpha glucosidase'/exp OR 'lysosomal alpha glucosidase' OR 'maltase, acid'/exp OR 'maltase, acid'</p>	8.942
#2 Terapia de reposição enzimática	<p>'alglicosidase alfa'/exp OR 'alglicosidase alfa' OR 'alglicosidase alpha'/exp OR 'alglicosidase alpha' OR 'avalglicosidase alfa'/exp OR 'avalglicosidase alfa' OR 'avalglicosidase alpha'/exp OR 'avalglicosidase alpha' OR 'bmn 701'/exp OR 'bmn 701' OR 'bmn701'/exp OR 'bmn701' OR 'lumizyme'/exp OR 'lumizyme' OR 'myozyme'/exp OR 'myozyme' OR 'pompase'/exp OR 'pompase' OR 'recombinant acid alpha glucosidase'/exp OR 'recombinant acid alpha glucosidase' OR 'recombinant acid maltase'/exp OR 'recombinant acid maltase' OR 'recombinant glucan1,4 alpha glucosidase'/exp OR 'recombinant glucan1,4 alpha glucosidase' OR 'recombinant human acid alpha glucosidase'/exp OR 'recombinant human acid alpha glucosidase' OR 'revelglicosidase alfa'/exp OR 'revelglicosidase alfa' OR 'revelglicosidase alpha'/exp OR 'revelglicosidase alpha' OR 'zc 701'/exp OR 'zc 701' OR 'zc701'/exp OR 'zc701' OR 'enzyme replacement'/exp OR 'enzyme replacement' OR 'enzyme replacement therapy'/exp OR 'enzyme replacement therapy' OR 'ert'</p>	16.900
#3 Delineamentos	<p>random*:ab,ti OR ((clinical NEXT/1 trial*):de,ab,ti) OR 'health care quality'/exp OR ((((((cohort AND 'analysis'/exp OR longitudinal) AND 'study'/exp OR prospective) AND 'study'/exp OR follow) AND up OR cohort\$:de,ab,ti OR case) AND control AND</p>	8.913.403



'study'/exp OR (case\$:de,ab,ti AND control\$:de,ab,ti) OR case) AND 'study'/exp OR (case\$:de,ab,ti AND series:de,ab,ti) OR 'observational study'/exp OR 'non experimental studies' OR 'non experimental study' OR 'nonexperimental studies' OR 'nonexperimental study' OR 'observation studies' OR 'observation study' OR 'observational studies' OR 'observational studies as topic' OR 'observational study' OR 'observational study as topic' OR 'meta analys' OR search:ab,ti OR review:it OR 'cost effectiveness analysis':lnk OR randomized:de,ab,ti OR economic:de,ab,ti			
#4 Combinação	#1 AND #2 AND #3	999	
Cochrane CENTRAL			
#1	MeSH descriptor: [Glycogen Storage Disease Type II] explode all trees	33	
#2	"pompe disease"	96	
#3	"glycogenosis type II"	1	
#4	"acid alpha-glucosidase"	30	
#5	"GAA Deficiency"	4	
#6 Doença de Pompe	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	101	
#7	MeSH descriptor: [alpha-Glucosidases] explode all trees	33	
#8	Alglicosidase	0	
#9	MeSH descriptor: [Enzyme Replacement Therapy] explode all trees	75	
#10	ERT	1150	
#11	Myozyme	15	
#12	Lumizyme	2	
#13 Terapia de reposição enzimática	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1.234	
#14 Combinação	#6 AND #13	59	
LILACS			
#1 Doença de Pompe	glycogen storage disease type II OR enfermedad de depósito de glucógeno tipo II OR glucogenosis tipo II OR pompe disease OR enfermedad de Pompe OR doença de pompe OR acid alpha-glucosidase OR maltasa ácida	42	
#2 Terapia de reposição enzimática	alglicosidase OR algucosidasa OR myozyme OR lumizyme OR enzyme replacement therapy	3693	
#3 Combinação	#1 AND #2	9	

Fonte: dossiê do demandante.

VERSI

ANEXO 2. Protocolos de interesse identificados no portal ClinicalTrials.gov – como apresentado no dossiê

Protocolo	Questão de pesquisa	Status atual ^a Data prevista de finalização Resultados
NCT02399748	Delineamento: observacional não comparado P: crianças e adultos com doença de Pompe de início tardio E: TRE C: não comparado O: mortalidade	Recrutando 2026 Sem resultados disponíveis
NCT00231400	Delineamento: registro (Pompe registry) P: crianças e adultos com doença de Pompe	Recrutando 2034 Resultados preliminares publicados por Stockton et al., 2020, já incluído no relatório ⁶³
NCT01710813	Delineamento: registro (Pompe registry) P: crianças e adultos com doença de Pompe em uso de alfa- <i>glucosidase</i> O: segurança do tratamento (reação anafilática, reação alérgica grave)	Completo 2021 Sem resultados disponíveis
NCT01914536	Delineamento: coorte prospectiva P: adultos com doença de Pompe de início tardio E: tratamento com enzima recombinante C: sem tratamento O: desfechos avaliados com RM	Referem-se ao mesmo estudo, reportado em publicações de Figueroa-Bonaparte (2016) e Carrasco-Rozas (2019), ambas não incluídas na revisão por não atenderem aos critérios de inclusão; especificamente, elas não avaliam o efeito da TRE com alfa- <i>glucosidase</i> , apesar de incluir pacientes que recebiam o tratamento.
NCT03045042	Delineamento: coorte P: crianças e adultos com doença de Pompe de início tardio E: TRE C: sem tratamento O: microRNA, função muscular	
NCT02221362	Delineamento: caso-controle P: adultos com doença de Pompe de início tardio E: alfa- <i>glucosidase</i> C: sem tratamento O: função muscular, função respiratória	Finalizado Sem resultados disponíveis
NCT00520143	Delineamento: ensaio clínico não comparado (acesso expandido) P: adultos com doença de Pompe de início tardio I: alfa- <i>glucosidase</i> C: não comparado O: não descritos	Interrompido após a aprovação da comercialização do medicamento
NCT04639336	Delineamento: coorte prospectiva P: crianças e adultos com doença de Pompe de início tardio E: alfa- <i>glucosidase</i> C: sem tratamento O: desfechos envolvendo sistema nervoso central e sistema nervoso periférico	Recrutando 2022 Sem resultados disponíveis

NCT04676373	<p>Delineamento: ensaio clínico não comparado (fase IV) P: crianças e adultos com doença de Pompe de início tardio E: alfa-<i>alglicosidase</i> C: sem tratamento O: capacidade funcional, capacidade pulmonar, eventos adversos</p>	<p>Recrutando 2024 Sem resultados disponíveis</p>
NCT05017402	<p>Delineamento: coorte P: adultos com doença de Pompe de início tardio E: alfa-<i>alglicosidase</i> C: sem tratamento O: capacidade pulmonar, polissonigrafia</p>	<p>Não recrutando 2026 Sem resultados disponíveis</p>
NCT05073783	<p>Delineamento: coorte prospectiva P: crianças e adultos com doença de Pompe de início tardio E: alfa-<i>alglicosidase</i> C: sem tratamento O: dados de segurança</p>	<p>Não recrutando 2024 Sem resultados disponíveis</p>

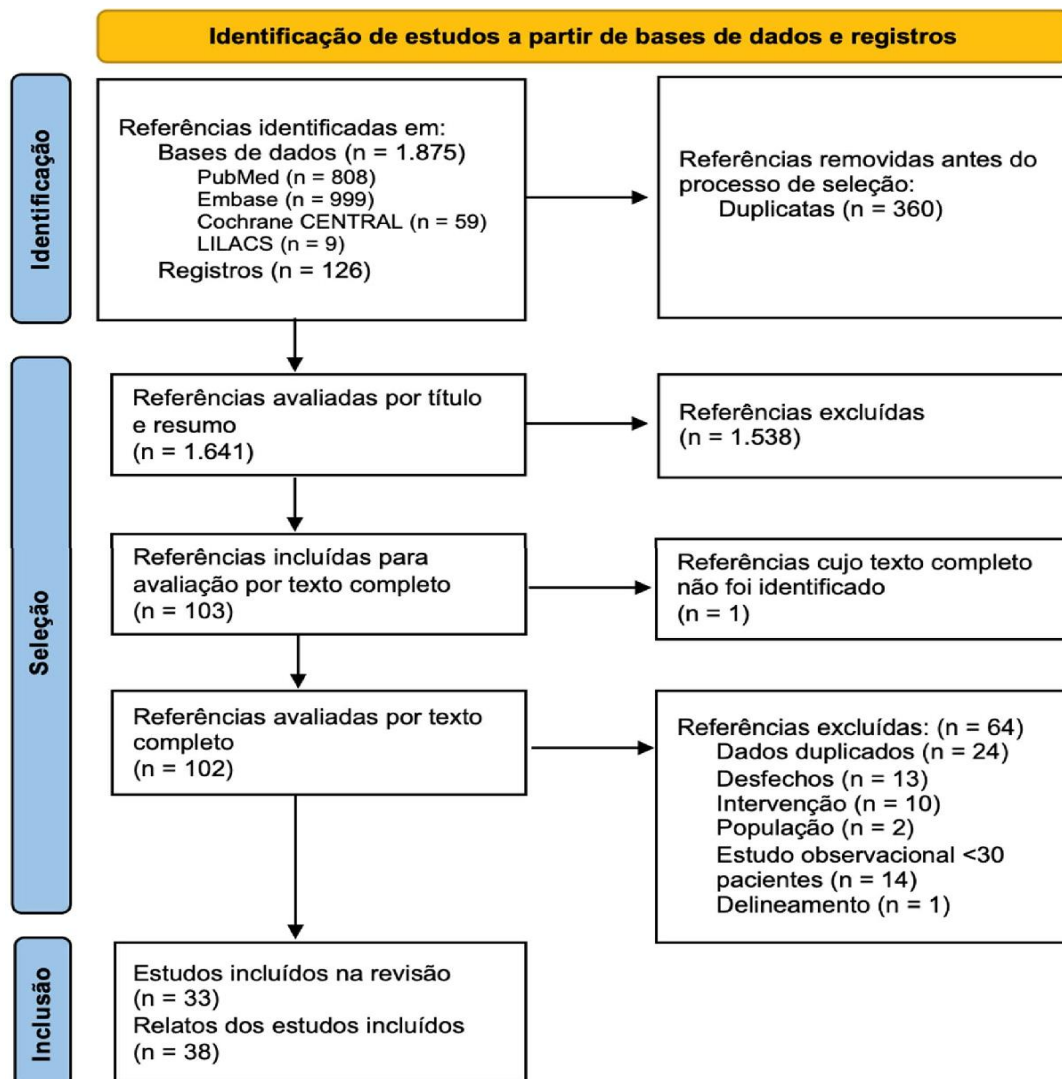
^a Status em outubro de 2021.

C: controle; E: exposição; I: intervenção; O: desfechos (*outcome*); P: população; RM: ressonância magnética; TRE: terapia de reposição enzimática.

Fonte: elaboração própria.

VERSÃO PRELIMINAR

ANEXO 3. Fluxograma de seleção de estudos apresentado pelo demandante



Fonte: dossiê do demandante.

ANEXO 4 . Avaliações do risco de viés dos estudos primários e do rigor metodológico das revisões sistemáticas – como apresentado pelo demandante

Revisões sistemáticas – avaliação do demandante – AMSTAR 2

Tabela 20: Avaliação do rigor metodológico da revisão sistemática de Schoser e colaboradores, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.

Questão	Schoser et al., 2017	Sarah et al., 2021	Dornelles et al., 2021	Toscano et al., 2013
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Sim	Sim	Sim	Sim
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Não ^a	Sim	Sim	Não ^a
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Sim	Sim	Sim	Sim
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Sim	Sim	Sim	Não
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Sim	Sim	Sim	Sim
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Não ^b	Não ^b	Não ^b	Não ^b
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Não	Não	Não	Não
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Sim	Sim	Sim	Sim
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Não	Não	Sim	Não
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Não	Não	Não	Não
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Sim	Sim	Sim	Não conduzida metanálise
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Não	Não	Não	Não conduzida metanálise
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Não	Não	Não	Não
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Não	Não	Sim	Não
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Não	Não	Não	Não conduzida metanálise
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Sim	Sim	Sim	Sim

Questões apresentadas em inglês uma vez que não há tradução formal do instrumento para a língua portuguesa.

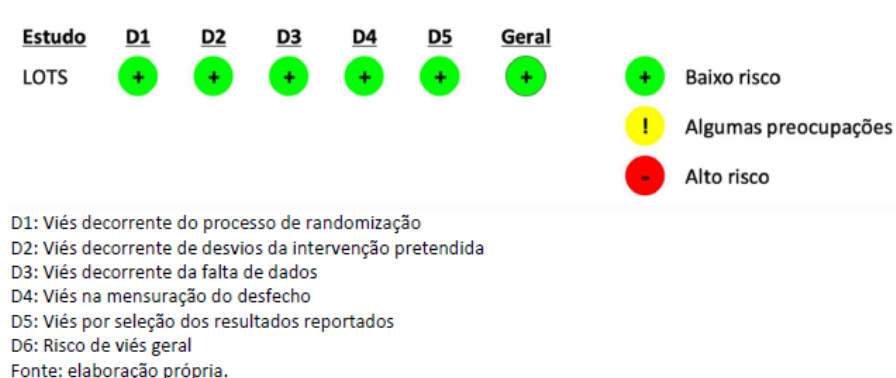
a. Não há menção de protocolo no estudo. b. Menciona apenas para o processo de seleção dos estudos.

Fonte: elaboração própria.

Estudo clínico randomizado e controlado

O ECR LOTS foi avaliado de acordo com a ferramenta RoB 2.0 (**Figura 1**). Para todos os desfechos de interesse, o estudo apresentou baixo risco de viés em todos os domínios, sendo classificado com baixo risco de viés geral.

Figura 10: Risco de viés do ECR LOTS, de acordo com a ferramenta RoB 2.0.



O demandante apresenta evidências e racional que suportam esses julgamentos e foram considerados adequados pelos revisores do dossiê, exceto no domínio 2:

- Domínio 1 - Vieses decorrentes do processo de randomização: o estudo apresenta, em material suplementar, descrição detalhada do processo de randomização e alocação sigilosa: *“Patients were randomized by study personnel entering baseline information into an Interactive Voice Response System. The Interactive Voice Response System was linked to a centralized computer that randomly assigned treatment via the minimization algorithm as implemented by proprietary and validated software developed by Covance, a contract research organization.”*. Esse aspecto não está adequadamente descrito no corpo do artigo, estando em detalhes somente no material suplementar do mesmo. Ademais, não foram observados desequilíbrios na linha de base que possam ser considerados incoerentes com o processo de randomização. Em apenas uma variável da linha de base foi observado valores estatisticamente diferentes entre os grupos (para um alfa de 5%), o que é completamente esperado ao acaso, especialmente em um estudo com um pequeno número de pacientes incluídos.
- Domínio 2 - Vieses decorrentes de desvios da intervenção pretendida: o estudo foi cegado; os pacientes e profissionais da saúde envolvidos não tinham informações sobre para qual grupo cada paciente havia sido alocado. Além disso, as análises foram feitas considerando todos os pacientes randomizados e de acordo com o grupo para o qual eles foram alocados (por intenção de tratar).
- Domínio 3- Vieses decorrentes da falta de dados: os dados estavam disponíveis para a maior parte dos pacientes: no grupo placebo, 4 pacientes (13,3%) descontinuaram o estudo e, no grupo alga-alglicosidase, 5 pacientes (8,3%).
- Domínio 4- Vieses na mensuração dos desfechos: os métodos utilizados para mensurar os desfechos foram adequados, válidos e padronizados entre os grupos. Os avaliadores dos desfechos, para todos os desfechos, estavam cegados, conforme descrito no protocolo: *“The Investigators, other study site personnel, the patients, and representatives of Genzyme Corporation, with the exception of Genzyme Clinical Pharmacy Research Services, remained blinded to treatment assignment for the duration of the study. Every effort was made to*

maintain the integrity of the blind.”. Esse aspecto não está adequadamente descrito no corpo do artigo, estando em detalhes somente no material suplementar do mesmo. Digno de nota, a farmácia clínica central não é cegada pois faz-se necessária a produção da intervenção e do placebo, assim como a responsabilidade por rotinas de quebra de cegamento quando necessário. Uma vez que a farmácia clínica central não possui interação direta com avaliadores de desfechos e pacientes (principalmente em estudos multicêntricos), não há viés.

- Domínio 5- Viés por seleção dos resultados reportados: Esse domínio é de especial relevância quando os estudos possuem financiamento de indústria farmacêutica. Todos os desfechos avaliados foram pré especificados em detalhe no protocolo do estudo (NCT00158600), e não há indício de que foram realizadas múltiplas avaliações ou múltiplas análises seguidas de seleção de resultados de interesse.

Estudo de Gungor e colaboradores, de acordo com a ferramenta Newcastle Ottawa Scale

Tabela 10: Risco de viés do estudo de Gungor e colaboradores, de acordo com a ferramenta *Newcastle Ottawa Scale*.

Representatividade adequada do grupo exposto	Seleção		Comparabilidade			Desfecho		Perdas de follow-up
	Seleção adequada do grupo não-exposto	Confiança na aferição da exposição	Certeza da exclusão de indivíduos com o desfecho	Ajustamento para confundidores	Aferição adequada do desfecho	Seguimento longo suficiente para desenvolvimento do evento		
*	NA	*	*	*	*	*	*	*

NA: não aplicável.

Fonte: elaboração própria.

Estudos observacionais não comparados

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total (nº de ✓)
Alonso-Pérez, 2019 ³⁵	X	✓	✓	?	?	X	X	✓	?	✓	4
Anderson, 2014 ³⁶	?	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	6
Angelini, 2012 ³⁸	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Angelini, 2012 ³⁷	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
De Vries, 2012 ⁴⁰	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
De Vries, 2017 ⁴¹	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Estudo COMET ^{42,57}	✓	✓	✓	?	?	X	X	✓	?	✓	5
Estudo PROPEL ⁶⁰	?	?	?	?	?	?	?	✓	?	✓	2
Filosto, 2019 ⁴³	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Forsha, 2011 ⁴⁴	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Gutschmidt, 2021 ⁴⁸	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Kolimara, 2021 ⁵⁰	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Kuperus, 2018 ⁵²	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Kuperus, 2017 ⁵¹	✓	✓	✓	X	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Mazorati, 2012 ⁵³	X	✓	✓	?	?	X	X	✓	?	✓	4
Nagura, 2019 ⁵⁴	?	✓	✓	X	?	✓	✓	✓	?	✓	6
Orlikowski, 2011 ⁵⁶	✓	✓	✓	X	?	✓	✓	✓	?	X	6
Ravaglia, 2010 ⁵⁸	?	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	6
Regnery, 2012 ⁵⁹	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Semplicini, 2020 ⁶¹	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Shirilla, 2020 ⁶²	X	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	?	6
Stockton, 2020 ⁶³	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Van Capelle, 2010 ⁶⁴	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Van der Meijden, 2018 ⁶⁵	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	9
Van der Meijden, 2015 ⁶⁶	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	X	6
Van der Ploeg, 2016 ⁷¹	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	8
Vanherpe, 2020 ⁶⁹	?	?	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	5
Vianello, 2013 ⁷⁰	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	8

Respostas aos critérios: ✓ = Sim; X= Não; ? = Não claro.

- Existem critérios claros para inclusão na série de casos?
- A condição foi medida de forma padronizada e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?
- Foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?
- A inclusão de participantes na série de casos foi consecutiva?
 - As séries de casos realizaram a inclusão completa dos participantes?
 - Existe descrição clara das características demográficas dos participantes no estudo?
 - Existe descrição clara das informações clínicas dos participantes?
 - Os resultados ou os resultados do tempo de seguimento dos casos foram claramente relatados?
 - Existe uma descrição clara da informação relativa aos contextos clínicos/demográficos apresentados?
 - A análise estatística utilizada é adequada?

Fonte: elaboração própria.

