

Alfa-*alglicosidase* como terapia  
de reposição enzimática na doença  
de Pompe

Nº 481  
Outubro/2019



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



**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 DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Alfa-*alglicosidase* como terapia de  
reposição enzimática na doença de  
Pompe

Brasília – DF  
(2019)



2019 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 de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

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

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração Relatório*

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde –  
CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

*Elaboração de Estudos*

**Busca, síntese e avaliação das evidências**

Hospital Alemão Oswaldo Cruz – HAOC

Alicia Dorneles Dornelles

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Bárbara Corrêa Krug

Candice Beatriz Treter Gonçalves

Paulo Dornelles Picon

Haliton Alves de Oliveira Junior

**Avaliação Econômica, Análise de Impacto Orçamentário e Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Eduardo Mulinari

Nayara Castelano Brito

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes

Thais Conceição Borges

Edison Vieira Melo Junior

*Revisão*

Edison Vieira Melo Junior

Clementina Corah Lucas Prado

Gustavo Laine Oliveira de Araújo

Gustavo Luís Meffe Andreoli

Tacila Pires Mega

*Supervisão*

Vania Cristina Canuto Santos – DIRETORA DGITIS/SCTIE/MS



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências .....	21
Figura 2. Modelo de Markov para a doença de Pompe precoce.....	51
Figura 3. Análises de Kaplan-Meier de sobrevivência, sobrevivência livre de ventilação invasiva e sobrevivência livre de qualquer ventilação. ....	52
Figura 4. Curvas de sobrevida livre de ventilação para pacientes com DP precoce tratados com a terapia de reposição enzimática (TRE) e cuidado suporte. ....	52
Figura 5. Modelo de Markov para o tratamento da doença de Pompe precoce. ....	56
Figura 6. Modelo de Markov para a doença de Pompe tardia .....	57
Figura 7. Curvas de sobrevida para pacientes com DP tardia tratados com a terapia de reposição enzimática (TRE) e cuidados de suporte. ....	58
Figura 8. Curvas de perda de função motora para pacientes com DP tardia tratados com a terapia de reposição enzimática (TRE) e cuidado suporte. ....	59
Figura 9. Modelo de Markov para o tratamento da doença de Pompe tardia. ....	62
Figura 10: Preços praticados para compra de alfa- <i>glucosidase</i> (Myozyme®) no Brasil e no exterior. ....	64

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. Apresentação de preço disponível para a alfa- <i>glucosidase</i> .....	17
QUADRO 2. Estratégia de buscas por evidências nas bases de dados .....	20
QUADRO 3. Medicamentos potenciais para o tratamento da Doença de Pompe. ....	70

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pergunta de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO .....	18
Tabela 2a. Desfechos de interesse definidos <i>a priori</i> e estudos que os avaliaram em pacientes com DP forma precoce .....	22
Tabela 3a. Avaliação do efeito da Terapia de Reposição Enzimática na cardiomiopatia associada à Doença de Pompe precoce.....	24
Tabela 4. Avaliação de tempo de ventilação na Doença de Pompe precoce. ....	28
Tabela 5. Avaliação do efeito da Terapia de Reposição Enzimática para doença de Pompe precoce no desenvolvimento neuropsicomotor através da escala MDI em DP precoce.....	31
Tabela 6. Avaliação de segurança da Terapia de Reposição Enzimática para pacientes com Doença de Pompe precoce.....	33
Tabela 7. Avaliação do efeito da Terapia de Reposição Enzimática na capacidade funcional ( <i>Walton Gardner Medwin Scale</i> ) na Doença de Pompe tardia.....	36
Tabela 8. Avaliação do efeito da Terapia de Reposição Enzimática na força em membros superiores na Doença de Pompe tardia .....	38
Tabela 9. Avaliação do efeito da Terapia de Reposição Enzimática na qualidade de vida de pacientes com Doença de Pompe tardia .....	40
Tabela 10. Avaliação do efeito da Terapia de Reposição Enzimática no tempo de ventilação de pacientes com Doença de Pompe tardia .....	42
Tabela 11. Estudos incluídos para o desfecho sobrevida e risco de viés de acordo com o desenho de estudo.....	44
Tabela 12. Avaliação de segurança da Terapia de Reposição Enzimática para pacientes com Doença de Pompe tardia .....	47
Tabela 13. Custos estimados para um ano (um ciclo de Markov) para cada estado de saúde do modelo. ....	54
Tabela 14. Descrição dos parâmetros necessários para alimentar o modelo de Markov no tratamento da doença de Pompe precoce. ....	55
Tabela 15. Análise de custo-efetividade da alfa- <i>glucosidase</i> comparada aos cuidados de suporte na DP precoce .....	57
Tabela 16. Custos estimados para um ano (um ciclo de Markov) para cada estado de saúde do modelo. ....	60
Tabela 17. Descrição dos parâmetros necessários para alimentar o modelo de Markov para tratamento da doença de Pompe tardia. ....	61



Tabela 18. Análise de custo-efetividade da alfa-glicosidase comparada aos cuidados de suporte na DP tardia .....	63
Tabela 19. Países e sítios da Internet utilizados na busca de preços internacionais da alfa-galsidase. ....	64
Tabela 20 -Dosagem e custo anual de tratamento por paciente .....	65
Tabela 21. Estimativa da população com doença de Pompe no Brasil. ....	67
Tabela 22. Estimativa do impacto orçamentário da incorporação da alfa-glicosidase para tratamento da doença de Pompe precoce e tardia no Brasil. ....	68



## SUMÁRIO

1. CONTEXTO .....	7
2. APRESENTAÇÃO .....	9
3. RESUMO EXECUTIVO.....	10
4. CONDIÇÃO CLÍNICA .....	12
4.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS .....	12
4.2 TRATAMENTO RECOMENDADO.....	14
5. A TECNOLOGIA .....	15
5.1 DESCRIÇÃO .....	15
5.2 FICHA TÉCNICA.....	15
5.3 PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO .....	17
6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA .....	18
6.1 BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA .....	18
6.2 SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS.....	18
6.3 RESULTADOS DA BUSCA .....	19
6.4 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS E SEUS RESULTADOS .....	22
6.5 AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	50
6.6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	63
6.7 AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	69
6.8 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	69
6.9 IMPLEMENTAÇÃO .....	70
6.10 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	70
7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	73
8. CONSULTA PÚBLICA .....	73
8.1 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS.....	73
8.2. CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.....	80
8.3 PROPOSTA DE RISCO COMPARTILHADO .....	81
8.4 AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES.....	84
9. RECOMENDAÇÃO FINAL.....	84
10. DECISÃO .....	85
11. REFERÊNCIAS.....	86
12. ANEXO 1.....	92



## 1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da Conitec foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da Conitec, que, posteriormente, é encaminhado para o 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.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto Federal nº 7.646/2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.





## 2. APRESENTAÇÃO

**DEMANDANTE:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE)

O presente Parecer Técnico Científico (PTC) foi elaborado pelo Grupo Elaborador de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêutica (PCDT) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), em conjunto com o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (Conitec/DGITIS), como parte da conduta de elaboração do PCDT de doença de Pompe (DP) do Ministério da Saúde (MS).

Este PTC tem o objetivo principal de avaliar as evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da alfa-*glucosidase* como terapia de reposição enzimática (TRE) na DP a fim de embasar a avaliação da Conitec a respeito de sua incorporação.



### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** alfa-*alglicosidase* (myozyme®).

**Indicação:** Doença de Pompe (DP).

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE).

**Introdução:** a DP, ou glicogenose tipo II, pode ser classificada em DP precoce (idade de início dos sintomas  $\leq 12$  meses) e DP tardia (idade de início dos sintomas  $\geq 12$  meses). A DP é uma doença rara, grave, associada à alta morbimortalidade, e que não está incluída no Programa Nacional de Triagem Neonatal. Seu acometimento neuromuscular progressivo - frequentemente fatal nas formas mais graves - decorre de mutações patogênicas bialélicas no gene *GAA*, localizado no cromossomo 17q25.2-q25.3. A DP é uma glicogenose muscular, não associada à ocorrência de hipoglicemia, causada pela atividade deficiente da alfa glicosidase ácida (sinônimo: maltase ácida), enzima lisossômica que libera glicose a partir do glicogênio, conforme a demanda de energia celular. A atividade deficiente desta enzima leva ao acúmulo de glicogênio dentro dos lisossomos e do citoplasma das células da musculatura lisa, esquelética e cardíaca. Este acúmulo acaba danificando o funcionamento celular e destruindo as células, por hipertrofia e ruptura dos lisossomos. A prevenção das manifestações clínicas e o tratamento das manifestações já estabelecidas da DP pode ser realizada, quando indicado, com a terapia de reposição enzimática (TRE) com maltase ácida recombinante humana (alfa-*alglicosidase*), produzida em células de ovário de hamster chinês.

**Pergunta:** O uso da alfa-*alglicosidase* é eficaz e seguro em pacientes com DP?

**Evidências científicas:** Dada a existência de menos de 5 ensaios clínicos randomizados (ECR) incluindo uma, outra ou ambas as formas da doença, foram avaliados também ensaios clínicos abertos prospectivos que avaliaram os desfechos de interesse e cujo tamanho amostral era igual ou superior a 5. Assim, trinta e seis estudos foram incluídos, sendo que 13/36 avaliaram DP precoce (entre eles, uma revisão sistemática e um ECR) e 23/36 que avaliaram DP tardia (entre eles, duas revisões sistemáticas e um ECR). **DP Precoce:** Foi encontrada evidência de benefício da TRE para cardiomiopatia, tempo para início de ventilação mecânica, sobrevida, e segurança. Ressalta-se, contudo, que a maioria dos estudos incluiu pacientes que iniciaram TRE até um ano de idade e que não estavam em ventilação mecânica invasiva, sendo esta a população para a qual este tratamento deve ser indicado. **DP Tardio:** Foi encontrada evidência de benefício da TRE para capacidade vital forçada (CVF), teste de caminhada em 6 minutos, sobrevida/mortalidade, tempo de ventilação e segurança.

**Avaliação Econômica:** As análises de custo-efetividade resultaram em uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 1.521.942,46 por ano de vida livre de ventilação para o tratamento da DP precoce com alfa-*alglicosidase* mais cuidados de suporte em comparação a somente cuidados de suporte; e uma RCEI de R\$ 5.306.919,17 por ano de vida ganho (AVG) no tratamento da DP tardia com alfa-*alglicosidase* mais cuidados de suporte em comparação a somente cuidados de suporte.

**Análise de Impacto Orçamentário:** A estimativa dos gastos com a incorporação da alfa-*alglicosidase* na perspectiva do SUS, dentro dos cenários propostos para o tratamento dos pacientes com DP precoce, variou de R\$ 2,87 milhões a R\$ 10,98 milhões no primeiro ano e entre R\$ 15,7 milhões e R\$ 78,9 milhões após transcorridos cinco anos. Para o tratamento dos pacientes com DP tardia, o impacto orçamentário variou de R\$ 102,4 milhões a R\$ 156,87



milhões no primeiro ano e entre R\$ 613,78 milhões e R\$ 1,02 bilhões após transcorridos cinco anos. Finalmente, para o tratamento de todos os pacientes com DP (precoce e tardia), o impacto orçamentário estimado variou de R\$ 110,66 milhões a R\$ 167,86 milhões no primeiro ano e entre R\$ 663,34 milhões e R\$ 1,1 bilhões após transcorridos cinco anos de incorporação no SUS.

**Experiência internacional:** O Comitê de Medicamentos Canadense recomenda a alfa-glicosidase como TRE somente aos pacientes com DP de início precoce, já a *Scottish Medicines Consortium* (SMC) não recomenda a nenhum tipo.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Reveglucosidase alfa: há 3 ensaios clínicos concluídos, de fase 2, fase 3 e sua extensão, cuja intervenção é intitulada como BMN 701, GAA humana recombinante *GILT-tagged*, avaliada apenas para DP tardio, sem resultados disponíveis.

**Recomendação inicial:** A Conitec, em sua 76ª reunião ordinária, no dia 3 de abril de 2019, considerando o alto custo da terapia e o elevado impacto orçamentário, o Plenário da Conitec recomendou de forma preliminar a incorporação da alfa-glicosidase para a forma precoce da doença devido aos ganhos nos desfechos de tempo para início de ventilação mecânica e sobrevida.

**Consulta Pública:** A Consulta Pública nº 33 foi realizada entre os dias 05/06 e 24/06/2019. Foram recebidas 389 contribuições, 61 pelo formulário técnico-científico e 328 pelo formulário de experiência ou opinião sendo 52% concordando totalmente com a recomendação preliminar da Conitec. Foram levantadas questões sobre a utilização da TRE em pacientes com DP tardia, porém os estudos incluídos na CP não trouxeram novas evidências de benefício no tratamento da DP tardia e a proposta de risco compartilhado submetida pela empresa, nas condições apresentadas, não apresentava elementos suficientes para justificá-la. Assim, o plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

**Recomendação final:** Os membros da Conitec presentes na 81ª reunião ordinária, no dia 5 de setembro de 2019, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no SUS da alfa-glicosidase para o tratamento da forma precoce da doença de Pompe, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 470/2019.

**Decisão:** Incorporar a alfa-glicosidase para a forma precoce da doença de Pompe, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Dada pela Portaria nº 48, seção 1, página 65, em 17 de outubro de 2019.



## 4. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A Doença de Pompe (DP, OMIM 232300), também conhecida como glicogenose tipo II ou deficiência de maltase ácida, é uma doença genética rara, de acometimento neuromuscular progressivo e frequentemente fatal nas formas mais graves, causada por mutações patogênicas bialélicas no gene *GAA*, localizado no cromossomo 17q25.2-q25.3. É causada pela atividade deficiente da alfa glicosidase ácida (sinônimo: maltase ácida), enzima lisossômica que libera glicose a partir do glicogênio, conforme a demanda de energia celular. A atividade deficiente desta enzima leva a um acúmulo de glicogênio dentro dos lisossomos e do citoplasma da musculatura lisa, esquelética e cardíaca. Este acúmulo acaba danificando o funcionamento celular e destruindo as células, por hipertrofia e ruptura dos lisossomos (1-6).

Aproximadamente 580 mutações já foram relatadas no gene *GAA* (7). Como regra, a atividade enzimática correlaciona-se positivamente com a idade de início e inversamente com a velocidade de progressão da doença. Algumas mutações associam-se à ausência de atividade enzimática e, portanto, à DP de início precoce, infantil ou clássica - a forma mais grave da doença - quando em homozigose ou heterozigose compostas. Várias combinações com alelos que resultam em alguma atividade enzimática causam uma doença com início mais tardio e com progressão mais lenta (DP tardia) (1).

A DP pode ser classificada em Grupos A, B, C e D de acordo com a idade do início dos sintomas, envolvimento cardíaco e velocidade de progressão da doença. Grupos A e B, com e sem acometimento cardíaco, respectivamente, tem início antes dos 12 meses e serão referidos neste PTC como DP precoce. Grupo C apresenta início após 12 meses mas ainda na infância e adolescência e o Grupo D apresenta início na vida adulta, sendo que ambos serão referidos neste PTC como DP tardia.

Assim, a DP precoce, originalmente descrita por Pompe em 1932, envolve pacientes com deficiência completa de alfa glicosidase ácida, com início dos sintomas em média entre 1,6 e 2 meses de vida, podendo se manifestar ainda intra-útero. Caracteriza-se pela presença de sintomas graves da doença (2), como fraqueza muscular generalizada, cardiomegalia e hipertrofia cardíaca.

Na DP tardia, o início dos sintomas ocorre após 12 meses de idade, podendo ocorrer na infância, durante a adolescência ou ainda na idade adulta. Esta forma apresenta evolução mais lenta e tem como características clínicas principais a miopatia, a insuficiência respiratória



crônica e a ausência de cardiomiopatia hipertrófica (8). Os pacientes apresentam fraqueza muscular proximal dos membros inferiores, associada à escoliose, cifose, lordose e, conseqüentemente, a grandes dificuldades motoras para as atividades diárias e para os exercícios. A fraqueza muscular coloca estes pacientes muito precocemente dependentes de cadeiras de rodas. A insuficiência respiratória crônica, também presente, causa fadiga, retenção de CO<sub>2</sub>, distúrbios e apneia do sono e é a grande causa de morbidade e mortalidade desta forma da doença. A morte comumente ocorre durante a segunda ou terceira década de vida (1). Entretanto, esta doença também pode aparecer tão tarde quanto na segunda ou até na sétima década de vida, com as mesmas características de fraqueza muscular descritas acima, como se fosse uma distrofia muscular ou polimiosite. Os adultos afetados descrevem, retrospectivamente, sintomas como dificuldade em participar de esportes na infância ou fadiga e dificuldade para levantar, subir escadas ou caminhar, eventualmente podendo não apresentar fraqueza (9).

A incidência global da DP é estimada em 1/40.000 recém-nascidos (RNs), sendo de 1/138.000 RNs para a forma precoce e de 1/57.000 RNs para a forma tardia. Uma influência étnica é identificada, pois há incidência alta da doença nos afro-americanos (1/12.000 RNs) e nos chineses (1/40.000 a 1/50.000 RNs) (1, 3). Em 2011, dados obtidos a partir de registro internacional para DP indicavam que 7% desses pacientes (n=53 pacientes) eram acompanhados na América Latina (10). Há atualmente, no Brasil, pelo menos 160 pacientes com este diagnóstico (Llerena Jr J, comunicação pessoal), sendo que os pacientes em tratamento recebem Terapia de Reposição Enzimática (TRE) por meio judicial.

O diagnóstico da DP é realizado por meio da medida da atividade da alfa glicosidase ácida ou por meio da análise genética, em indivíduos com manifestações clínicas compatíveis (ou em risco aumentado de apresentá-las). A medida da atividade da alfa glicosidase ácida pode ser realizada em papel filtro (11-13) e valores de referência na população brasileira estão disponíveis (13); porém, esse resultado deve ser confirmado através da medida da enzima em fibroblastos ou leucócitos (1). A biópsia muscular pode sugerir o diagnóstico, mas pode estar normal (14). A análise do gene *GAA* pode ser necessária nas seguintes situações: atividade enzimática em nível de heterozigoto; suspeita de pseudodeficiência (15); aconselhamento genético; investigação de possíveis heterozigotos (16). Além disso, as mutações podem auxiliar na classificação da forma clínica da doença (17). É importante ressaltar que o diagnóstico no Brasil ainda ocorre em estágio avançado da doença (18).



#### **4.2 Tratamento recomendado**

O tratamento deve ser acompanhado por equipe multidisciplinar experiente já que a doença é multissistêmica (1) e deve incluir o tratamento da cardiomiopatia, sessões de fisioterapia pela fraqueza muscular, cirurgias das contraturas articulares, suporte de nutrição e alimentação, além dos cuidados respiratórios, com deglutição e traqueostomia, se necessário. Alguns estudos já avaliaram o benefício de associar exercício físico durante a sessão de TRE, porém sem evidência suficiente para justificar esta estratégia (19, 20).



## 5. A TECNOLOGIA

### 5.1 Descrição

A prevenção das manifestações clínicas e o tratamento das manifestações já estabelecidas na DP são realizados com a TRE, administrando-se ao paciente uma maltase ácida recombinante humana (alfa- $\alpha$ -glicosidase) produzida em células de ovário de hamster chinês, com resultados positivos em ensaios clínicos realizados nas diferentes formas da doença (1).

### 5.2 Ficha técnica

**Tipo:** medicamento

**Princípio Ativo:** alfa- $\alpha$ -glicosidase

**Nome comercial:** Myozyme<sup>®</sup>

**Apresentação:** 50 mg pó liofilizado para solução injetável – um frasco-ampola contendo 52,5 mg de alfa- $\alpha$ -glicosidase, com uma dose extraível de 50 mg após reconstituição, acondicionado em cartucho de cartolina.

**Fabricante:** Sanofi-Genzyme

**Indicação aprovada na ANVISA:** é indicado para o uso prolongado, como TRE, para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado da DP (deficiência da alfa glicosidase ácida).

**Indicação proposta pelo demandante:** a mesma

**Posologia e forma de administração:** a posologia recomendada de alfa- $\alpha$ -glicosidase é de 20 mg/kg de peso corporal administrados a cada 2 semanas como infusão intravenosa. O volume total é determinado pelo peso corporal e deve ser administrado durante, aproximadamente, quatro horas. Uma bomba de infusão deve ser configurada usando um pré-filtro (0,2  $\mu$ ) e as infusões devem ser administradas de maneira escalonada. A taxa de infusão inicial deve ser de, no máximo, 1 mg/kg/h. A taxa de infusão pode ser aumentada em 2 mg/kg/h a cada 30 minutos, após a tolerância do paciente à infusão ter sido estabelecida, até a taxa máxima de 7 mg/kg/h ser atingida. Os sinais vitais devem ser medidos no final de cada passo, antes de aumentar a taxa de infusão. Se o paciente estiver estável, alfa- $\alpha$ -glicosidase pode ser administrado à taxa máxima de 7 mg/kg/h até a infusão ser concluída. A taxa de infusão pode ser reduzida e/ou interrompida temporariamente em caso de reações de infusão. A alfa- $\alpha$ -glicosidase é destinada para infusão intravenosa. O pó deve ser reconstituído em água para



injeção, USP, e esta solução reconstituída deve ser então diluída em solução de cloreto de sódio 0,9%, imediatamente antes do uso. A alfa-alglicosidase não contém nenhum conservante. Os frascos são somente para uso único. Qualquer conteúdo remanescente não usado deve ser descartado.

**Contraindicações:** A alfa-alglicosidase é contraindicada a pacientes que já demonstraram hipersensibilidade grave (reação anafilática) a ela ou a qualquer um dos seus componentes. Os riscos e os benefícios da continuidade do tratamento, nesses casos, deverão ser cuidadosamente avaliados pelo médico.

**Precauções:** reações graves de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas com risco de morte, foram observadas em pacientes durante a infusão de alfa-alglicosidase algumas das quais eram mediadas por IgE. 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-alglicosidase deve ser considerada e deve ser iniciado tratamento médico apropriado. Devido ao potencial para reações graves à infusão, medidas apropriadas de suporte médico, incluindo equipamento de ressuscitação cardiopulmonar, especialmente para pacientes com hipertrofia cardíaca e pacientes com comprometimento significativo da função respiratória, devem estar prontamente disponíveis quando alfa-alglicosidase for administrada.

**Eventos adversos:** os efeitos mais graves que podem ocorrer são insuficiência cardiorrespiratória e reações anafiláticas durante a infusão. As reações adversas mais comuns que necessitaram de intervenção médica são relacionadas à infusão.

Na DP precoce as reações muito comuns, que ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento, incluem dessaturações de oxigênio, taquicardia, taquipneia, tosse, vômito, coceira, erupções cutâneas e febre. As reações comuns, que ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento, incluem taquicardia, hipertensão arterial, febre, cianose, tremor, náusea, vermelhidão, erupção maculopapular, palidez, irritabilidade, calafrios e agitação. As reações graves de infusão podem causar prurido, taquicardia, dessaturações de oxigênio, taquidispneia, edema periorbitário e hipertensão arterial foram notificadas.

Na DP tardia as reações comuns, que ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento, incluem aumento da pressão arterial, tontura, formigamento, dor de cabeça, aperto na garganta, diarreia, vômito, náusea, coceira, erupção papular de pele,





irritação da pele, secreção de suor excessiva, espasmo muscular, contração muscular, dor muscular, ruborização da superfície da pele, febre, desconforto torácico, inchaço periférico (pernas e braços), inchaço local, cansaço, sensação de calor e hipersensibilidade. As reações adversas graves já notificadas foram edema subcutâneo, desconforto no peito, aperto na garganta, dor torácica não cardíaca e taquicardia supraventricular.

Algumas reações adversas de infusão adicionais, notificadas em pacientes com a DP precoce e tardia, em estudos clínicos não controlados e de acesso expandido, incluíram dificuldade para respirar, hipotensão arterial, cefaleia, sudorese excessiva, lacrimejamento, edema periorbitário, inquietação, sensação de calor, dispneia, cianose e edema facial.

### 5.3 Preço proposto para incorporação

A seguir encontra-se o preço disponível para o Brasil.

APRESENTAÇÃO	PMVG 18%*	Menor preço praticado em compras públicas**
Frasco contendo 50mg de pó liofilizado para solução injetável	RS 1.455,08	R\$ 1.408,80

#### QUADRO 1. Apresentação de preço disponível para a alfa-*alglicosidase*

\* Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) (68).

\*\* Preço de compra pública realizada pelo Departamento de Logística do Ministério da Saúde em 13/11/18 encontrado em busca nos últimos 6 meses nas bases do Banco de Preços em Saúde (BPS) e Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (67).



## 6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste PTC foi analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da alfa-*glucosidase* como TRE na DP, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Com o objetivo de nortear a busca da literatura foi formulada a pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PICO (População, intervenção, comparador e *outcomes* - desfechos), conforme tabela 1. Os desfechos foram definidos *a priori* com base na sua importância, de acordo com a opinião dos especialistas participantes na reunião de escopo para a elaboração do PCDT da DP.

**Pergunta de Pesquisa:** O uso da alfa-*glucosidase* é eficaz e seguro como TRE em pacientes com DP?

**Tabela 1. Pergunta de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO**

<b>População</b>	Pacientes com DP precoce e tardia
<b>Intervenção</b>	Alfa- <i>glucosidase</i> (em monoterapia)
<b>Comparador</b>	Placebo ou cuidado suporte
<b>Desfechos</b>	<b>Forma precoce:</b> qualidade de vida, sobrevida, tempo para início de ventilação, distúrbio de deglutição, cardiomiopatia, função miocárdica, desenvolvimento neuropsicomotor e segurança. <b>Forma tardia:</b> qualidade de vida, capacidade funcional, sobrevida, tempo em ventilação, avaliação de força em membros superiores, qualidade do sono, distúrbio da deglutição e segurança.

### 6.1 Bases de dados e estratégias de busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase, com acesso em 03 de setembro de 2018. As estratégias de busca estão descritas no quadro 2. As restrições aplicadas às buscas foram apenas estudos em humanos e não houve restrição de idioma.

### 6.2 Seleção das evidências

Os critérios de inclusão dos estudos foram ensaios clínicos randomizados (ECR), além de revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, nos quais a TRE com alfa-*glucosidase* fosse utilizada para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de DP e nos quais os desfechos de interesses definidos *a priori* tivessem sido avaliados. Por se tratar de doença rara, caso fossem identificados menos de cinco estudos preenchendo os critérios anteriores, incluir-se-iam ECR abertos e EC não-randomizados, controlados ou não (quasi-experimentos), assim



como estudos observacionais prospectivos, desde que a amostra de pacientes fosse igual ou superior a cinco.

Foram prontamente excluídos estudos *in-vitro* ou em modelos animais, revisões não-sistemáticas, opiniões de especialistas ou estudos com delineamento diverso daquele previsto nos critérios de inclusão (por exemplo, estudos retrospectivos). Todos os artigos foram revisados, e os identificados como sendo de interesse para a elaboração deste PTC, foram incluídos no texto. No quadro 2 é apresentado o resultado da busca. Quando meta-análise estava disponível, o resultado desta foi considerado como determinante do efeito da intervenção no desfecho.

Para a forma precoce, nove desfechos foram definidos *a priori* em reunião de especialistas para este PTC (tabela 1): qualidade de vida, sobrevida, tempo para início de ventilação, distúrbio da deglutição, segurança (incluindo níveis de anticorpos), cardiomiopatia (avaliada através da massa de ventrículo esquerdo), função miocárdica (avaliada através da fração de ejeção), desenvolvimento neuropsicomotor e hipotonia; e oito desfechos para forma tardia: qualidade de vida, capacidade funcional (dividida em teste da caminhada em 6 minutos – TC6M, capacidade vital forçada – CVF – e *Walton Gardner Medwin Scale* – WGMS), sobrevida, tempo de ventilação, avaliação de força em membros superiores, qualidade do sono (medida através de escalas de sonolência de Epworth), distúrbio da deglutição e segurança (incluindo níveis de anticorpos).

Todos os desfechos tiveram a qualidade de evidência sistematicamente avaliada de acordo com critérios GRADE (21-23), apresentado em anexo a este PTC.

### **6.3 Resultados da busca**

A busca nas bases de dados resultou em 1.470 referências (688 no MEDLINE e 782 no EMBASE), sendo que 235 estavam duplicadas. Foram lidos o título e resumo das 1.235 referências e selecionadas 225 publicações para avaliação na íntegra. Dessas, 46 foram selecionadas para confirmação da elegibilidade e 10 foram excluídas. Os motivos de exclusões, bem como o fluxograma de seleção de evidências, estão descritos na Figura 1. Ao final, 36 estudos foram identificados, sendo uma revisão sistemática para a forma precoce e duas revisões sistemáticas para a forma tardia (uma delas com meta-análise) e dois ECRs, cada um avaliando uma forma da doença. Assim, como menos de 5 ECRs foram encontrados para cada forma da doença, foram incluídos ECR abertos, EC não-randomizados, controlados ou não e estudos observacionais prospectivos, conforme definido na metodologia.

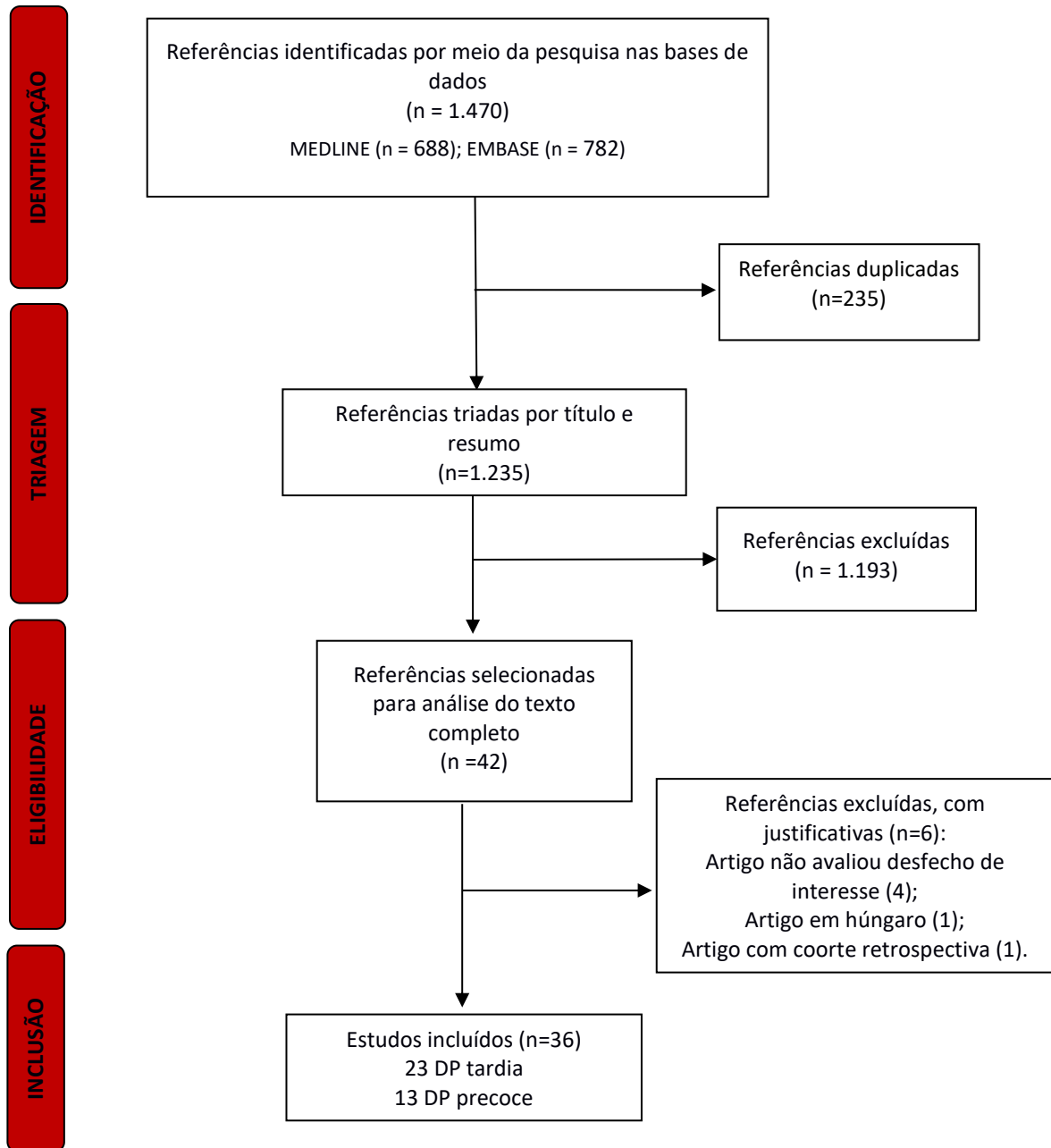


Base	Estratégia	Localizados	Duplicados	Incluídos
Medline (via PubMed)	"Glycogen Storage Disease Type II"[Mesh] AND "alpha-Glucosidases"[Mesh] AND "humans"[MeSH Terms]	688	235	20
Embase	'glycogen storage disease type 2'/exp AND 'recombinant glucan 1, 4 alpha glucosidase'/exp OR 'recombinant glucan 1,4 alpha glucosidase'	782		16

**QUADRO 2. Estratégia de buscas por evidências nas bases de dados**



Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências





## 6.4 Descrição dos estudos e seus resultados

Os desfechos de interesse definidos *a priori* e os estudos que os avaliaram estão descritos nas tabelas 2a (para DP precoce) e 2b (para DP tardia). Foi encontrada uma única revisão sistemática para DP precoce (24), que incluiu apenas o ECR aberto de Kishnani *et al.* (2007) (25) e por isso não está listada.

Para a elaboração do presente PTC, apenas o ECR foi detalhado. Para DP tardia, foram identificadas duas revisões sistemáticas (26, 27) que incluíram o outro ECR duplo-cego identificado e também outros estudos não incluídos nessa seleção em razão de seus delineamentos.

**Tabela 2a. Desfechos de interesse definidos *a priori* e estudos que os avaliaram em pacientes com DP forma precoce**

<b>Desfecho</b>	<b>Número de artigos</b>	<b>Referências</b>
Cardiomiopatia	10	(2, 25, 28-35)
Função miocárdica	4	(25, 30, 31, 35)
Tempo para início de ventilação	6	(25, 28, 29, 32, 33, 35, 36)
Segurança	6	(25, 28, 29, 31, 32, 35)
Sobrevida	6	(25, 28, 29, 32, 35, 36)
Desenvolvimento neuropsicomotor	2	(25, 37)
Qualidade de vida	0	--
Hipotonia	0	--
Distúrbio da Deglutição	0	--

**Tabela 2b. Desfechos de interesse definidos *a priori* e estudos que os avaliaram pacientes com DP forma tardia.**

<b>Desfecho</b>	<b>Número de artigos</b>	<b>Referências</b>
Avaliação da capacidade funcional:		
- CVF*	16	(26, 38-52)
- TC6M*	15	(26, 38-42, 45-51, 53, 54)
- WGMS	6	(38, 41, 42, 48, 52, 55)
Segurança	15	(26, 39-42, 44, 45, 47, 48, 51, 52, 54-57)
Força em membros superiores	9	(39-41, 44, 45, 47, 48, 51, 58)
Qualidade de vida	6	(26, 39, 41, 45, 48, 55, 59)
Tempo em ventilação	6	(26, 41, 42, 44, 52, 54)
Sobrevida*	1	(27)
Qualidade do sono	0	-
Distúrbio da Deglutição	0	-

\*Desfechos com revisão sistemática e meta-análise disponível. CVF=capacidade Vital Forçada. TC6M=Teste da caminhada em 6 minutos. WGMS= Walton Gardner Medwin Scale.



#### **6.4.1 Desfechos da DP precoce**

- **Cardiomiopatia**

Como indicador de cardiomiopatia, foi considerada a massa do ventrículo esquerdo (VE), descrita em dez estudos, conforme já apresentado na tabela 2a, avaliada de forma bastante heterogênea. Os resultados dos estudos incluídos estão descritos na tabela 3a. Em 8/10 estudos houve redução da massa de VE, sugerindo que a TRE apresenta benefício na cardiomiopatia, porém com qualidade da evidência muito baixa, advinda predominantemente de estudos observacionais sem grupo controle, com magnitude de efeito descrita para este desfecho (Anexo 1).



**Tabela 3a. Avaliação do efeito da Terapia de Reposição Enzimática na cardiomiopatia associada à Doença de Pompe precoce**

Estudo	Tipo de estudo	Pac (n); >12m*	Idade de início da TRE Mediana em meses (amplitude)	Intervenção (Alfa- <i>glucosidase</i> EV) e duração do seguimento	Controle	Desfecho	Período basal $\mu$ (DP)	C ou pós TRE $\mu$ (DP)	Medidas de associação (IC 95%)	Limitações metodológicas
<b>Kishnani et al. (2006)</b>	EC aberto de fase II e estudo de extensão	8; 1	4,7 (2,7 a 14,6)	Fase inicial de 12,7 meses: 10 mg/kg/sem; Fase de extensão até 38,2 meses: 10-20 mg/kg/sem ou 20 mg/kg/2 semanas	-	Massa VE (g/m <sup>2</sup> )	266,9 ± 64,4	83,7 ± 25,3	Taxa média de melhora de 68,7%	Ausência de grupo controle, estudo aberto, sem avaliação pré e pós TRE.
<b>Kishnani et al. (2007)</b>	ECR aberto	18; 0	5,3 (1,2 a 6,1)	20-40 mg/kg/2 semanas por 12,7 meses	-	Massa VE (g/m <sup>2</sup> )	193,4	86,8	-	Ausência de grupo controle, estudo aberto, sem avaliação pré e pós TRE.
						Massa VE (score Z)	7,1	3,3	-	
<b>Levine et al. (2008)</b>	Coorte	8; 1	4,7 (2,7 a 14,6)	10 mg/kg semanalmente por 12,7 meses	-	Massa VE (g/m <sup>2</sup> )	157 a 565	54 a 124	p < 0,001	Ausência de grupo controle.
						Massa VE (g/m <sup>2</sup> )	191	87	p < 0,001	
<b>Kishnani et al. (2009)</b>	Coorte (estudo de extensão de Kishnani et al.; 2007)	18; 0	Não disponível	20-40 mg/kg/2 semanas por 36 meses	-	Massa VE (score Z)	7,1	2,0	-	Ausência de grupo controle, sem avaliação pré e pós TRE.
<b>Nicolino et al. (2009)</b>	EC aberto não randomizado	21; ND	13 (3,7 a 43,1)	20-40 mg/kg/2 semanas por 12,7 meses	-	Massa VE (score Z)	6,5±2,6	0,9±0,8	% variação após TRE = 5,3%	Ausência de grupo controle.
						Massa VE (g/cm <sup>2</sup> )	193,8±98,5	53,1±13,9	% variação após TRE = -62,7%	
<b>Barker et al. (2010)</b>	Coorte	5; 0	4 (1 a 10)	Dose não especificada por 36 meses	-	Massa VE (g/cm <sup>2</sup> )	69,9	71	p= N.S.	Ausência de grupo controle, pequeno tamanho amostral.
<b>Chen et al. (2011)</b>	Coorte	9; 0	1,2 (0,4 a 4,2)	20-40 mg/kg/2 semanas por 27,6 meses (mediana)	-	Massa VE (g/m <sup>2</sup> )	156,5	72,5	p<0,001	Ausência de grupo controle.
<b>Chien et al. (2015)</b>	Coorte	10; 0	0,5 (0,2 a 1,1)	20 mg/kg/2 semanas por 63 meses (mediana)	-	Massa VE (g/m <sup>2</sup> )	132,4	67,2	-	Ausência de grupo controle, sem avaliação pré e pós TRE.
<b>van Gelder et al. (2016)</b>	EC aberto, não randomizado	8; 0	1,7 (0,1 a 4,6)	20 mg/kg/2 semanas por 41,5 meses (mediana)	Alfa- <i>glucosidase</i> EV 40 mg/kg sem.	Massa VE (g/m <sup>2</sup> )	normal em 3/4 pacientes	normal em 4/4 pacientes	-	Sem avaliação pré e pós TRE, pequeno tamanho amostral.
<b>van Capelle et al. (2018)</b>	Coorte	14; 0	2,7 (0,1 a 8,3)	20 mg/kg/2 semanas ou 40 mg/kg semanalmente por 57,6 meses (mediana)	-	Massa VE (g/m <sup>2</sup> )	226	70,8	-	Ausência de grupo controle, sem avaliação pré e pós TRE.
						Massa VE (score Z)	7	0,3	-	

\*>12m=número de pacientes com mais de 12 meses. ND=não disponível. EC=ensaio clínico. ECR=ensaio clínico randomizado. VE=ventrículo esquerdo. I=intervenção. C=controle. TRE=terapia de reposição enzimática. IC=intervalo de confiança. EV=endovenosa.





- **Função miocárdica**

Como indicador de função miocárdica, foi considerada a fração de ejeção (FE), avaliada em quatro estudos (tabela 3b). Os resultados estão descritos na tabela 3b e não mostram benefício da TRE neste desfecho. A avaliação da qualidade da evidência para este desfecho foi muito baixa (Anexo 1), principalmente por presença de limitações metodológicas e imprecisão dos estudos incluídos.



**Tabela 3b. Avaliação do efeito da Terapia de Reposição Enzimática na função miocárdica de pacientes com Doença de Pompe precoce.**

Estudo	Pac (n); >12m	Tipo de estudo	Idade de início da TRE Mediana em meses (amplitude)	Intervenção (Alfa- alglicosidase EV) e duração do seguimento	Desfecho	Pré TRE $\mu \pm dp$ (%)	Pós TRE $\mu \pm dp$ (%)	Medidas de associação (IC 95%)	Limitações metodológicas
<b>Kishnani et al. (2007)</b>	18; 0	ECR aberto	5,3 (1,2 a 6,1)	20-40 mg/kg/2 semanas por 12,7 meses	Fração de ejeção VE	51,2	54,9	-	Ausência de grupo controle, estudo aberto, sem avaliação pré e pós-TRE.
<b>Nicolino et al. (2009)</b>	21; ND	EC aberto não randomizado	13 (3,7 a 43,1)	20-40 mg/kg/2 semanas por 12,7 meses	Fração de ejeção VE	35,6 $\pm$ 12,1	43,8 $\pm$ 6,5	% variação após TRE = 30,4%	Ausência de grupo controle.
<b>Barker et al. (2010)</b>	5; 0	Coorte	4 (1 a 10)	Dose não especificada por 36 meses	Fração de ejeção VE	51	55	p=0,69	Ausência de grupo controle, pequeno tamanho amostral.
<b>Chen et al. (2011)</b>	9; 0	Coorte	1,2 (0,4 a 4,2)	20-40 mg/kg/2 semanas por 27,6 meses (mediana)	Fração de ejeção VE	73,1	72,4	p não significativo	Ausência de grupo controle.

Todos estudos sem grupo controle. ND=não disponível. EC=ensaio clínico. ECR=ensaio clínico randomizado. VE=ventrículo esquerdo. TRE=terapia de reposição enzimática. IC=intervalo de confiança. EV=endovenosa.



- **Tempo para início de ventilação**

Tempo de ventilação mecânica (VM) foi avaliado em 6 estudos (tabela 2a) e os principais resultados estão descritos na tabela 4. É importante salientar que, em Kishnani *et al.* (2007) (25), os autores agruparam o risco de óbito ou de VM invasiva e este foi reduzido em 92% (HR 0,08, IC95%: 0,03 a 0,21, p=0,001) pela TRE e o risco de óbito ou qualquer tipo de ventilação foi reduzido em 88% (HR 0,12, IC95%: 0,05 a 0,29, p=0,001). Três pacientes apresentaram necessidade de VM antes de 18 meses de idade, com taxa de sobrevida sem VM invasiva por Kaplan-Meier de 88,9% (IC95%: 74,4% a 100%). Ventilação não-invasiva foi necessária para outros três pacientes, com taxa de sobrevida sem qualquer tipo de suporte ventilatório por Kaplan-Meier aos 18 meses de 66,7% (IC95%: 44,9% a 88,4%).

Em Kishnani *et al.* (2009) (28), 3/18 pacientes necessitaram VM aos 18 meses, 6/18 aos 24 meses e 9/18 aos 36 meses, no momento do óbito ou ao final do estudo. As taxas de sobrevida sem ventilação por Kaplan-Meier nas diferentes idades foram as seguintes: 66,7% (IC95%: 44,9% a 88,4%) com 24 meses e 49,4% (IC95%: 26% a 72,8%) com 36 meses. Assim, a alfa-*alglicosidase* reduziu o risco de ventilação invasiva ou óbito em 91% (hazard ratio 0,09, IC95%: 0,04 a 0,22), quando comparada a grupo controle histórico.

Os dados sugerem, portanto, que a TRE aumenta o tempo para início de ventilação, demonstrado em 4/6 estudos, considerado benéfico para a forma precoce (Anexo 1).



**Tabela 4. Avaliação de tempo de ventilação na Doença de Pompe precoce.**

Estudo	Tipo de estudo	Pac (n); >12m	Idade de início da TRE mediana em meses (amplitude)	Intervenção (Alfa- alglicosidase EV) e duração do seguimento	Controle	Desfecho	I ou pré TRE $\mu$ (DP)	C ou pós TRE $\mu$ (DP)	Medidas de associação (IC 95%)	Limitações metodológicas
<b>Kishnani et al. (2006)</b>	EC aberto de fase II e estudo de extensão	8; 1	4,7 (2,7 a 14,6)	Fase inicial de 12,7 meses: 10 mg/kg/sem; Fase de extensão até 38,2 meses: 10-20 mg/kg/sem ou 20 mg/kg/2 semanas	-	Tempo para iniciar ventilação invasiva	SV= 8 pacientes	11,3 meses para VI (n=1); VNI ou SV: n=5; 2 óbitos	-	Ausência de grupo controle, estudo aberto.
<b>Kishnani et al. (2007)</b>	ECR aberto	18; 0	5,3 (1,2 a 6,1)	20-40 mg/kg/2 semanas por 12,7 meses	Coorte histórica sem tratamento	Tempo para iniciar ventilação invasiva	I: Entre 9,1 e 15 meses para VI (n=3); entre 7,8 e 14,8 para VNI (n=3); SV: n=12.	C: Entre 4 e 16 meses para VI ou VNI.	Sobrevida sem VI ou VNI (Kaplan-Meier): 66,7% (44,9% a 88,4%).	Estudo aberto.
<b>Kishnani et al. (2009)</b>	Coorte (estudo de extensão de Kishnani et al.; 2007)	18	Não disponível	20-40 mg/kg/2 semanas por 36 meses	Coorte histórica sem tratamento	Tempo para iniciar ventilação invasiva	I: Entre 9,1 e 29,6 meses para VI (n=9); SV: n=9.	C: Entre 4 e 16 meses para VI ou VNI.	Sobrevida sem VI (Kaplan-Meier): 49,4% (26% a 72,8%).	-
<b>Chien et al. (2009)</b>	Caso-controle	6 casos e 10 controles; 1	2,9 (0,4 a 14) (casos)	20 mg/kg/2 semanas por até 40 meses diagnosticados por TN	Alfa- alglicosidase EV 20 mg/kg/2 semanas com diagnóstico tardio	Tempo para iniciar ventilação invasiva	I: 40 meses (seguimento total)	C: 8 a 18 meses	p=0,008	Pequeno tamanho amostral.
<b>Chien et al. (2015)</b>	Coorte	10; 0	0,5 (0,2 a 1,1)	20 mg/kg/2 semanas por 63 meses (mediana)	Alfa- alglicosidase EV 20 mg/kg/2 semanas com diagnóstico tardio	Tempo para iniciar ventilação invasiva	I: 63 meses (seguimento total)	C: 8 a 42 meses	p<0,001	-
<b>van Capelle et al. (2018)</b>	Coorte	14; 0	2,7 (0,1 a 8,3)	20 mg/kg/2 semanas ou 40 mg/kg semanalmente por 57,6 meses (mediana)	-	Tempo para iniciar ventilação invasiva	-	21,6 meses para VI; VNI ou SV=9.	-	Ausência de grupo controle.

\*>12m=número de pacientes com mais de 12 meses. ND=não disponível. EC=ensaio clínico. ECR=ensaio clínico randomizado. I=intervenção. C=controle. TRE=terapia de reposição enzimática. IC=intervalo de confiança. EV=endovenosa. TN=triagem neonatal. VI=ventilação invasiva. VNI=ventilação não invasiva. SV=sem ventilação.



- **Sobrevida**

Seis estudos avaliaram sobrevida na DP precoce. Chien *et al.* (2015) (29) descreveram 10 pacientes tratados por, em média, 63 meses, com sobrevivência de todos os pacientes. Análise de Kaplan-Meier indicou que a sobrevida dos pacientes diagnosticados por teste de triagem neonatal foi significativamente melhor que os pacientes não tratados ( $p < 0,001$ ) e que os pacientes com diagnóstico tardio ( $p = 0,028$ ), valores não demonstrados. Análise de Kaplan-Meier também foi realizada no estudo de Chien *et al.* (2009) (36), com resultados semelhantes: maior sobrevida nos pacientes com diagnóstico precoce (até 40 meses de seguimento, sem óbitos) em comparação à coorte sem tratamento (100% de óbitos após 35 meses de seguimento;  $p=0,001$ ) e com tendência à significância em comparação aos pacientes tratados com diagnóstico tardio (65% de mortalidade com seguimento de 80 meses;  $p=0,48$ ).

Nicolino *et al.* (35) compararam a sobrevida de pacientes com início de tratamento antes e após 12 meses de idade com a sobrevida de coorte histórica de controle sem tratamento, descrita em Kishnani *et al.* (2006) (60). Os pacientes com início do tratamento antes de 12 meses apresentaram sobrevida após 104 semanas de tratamento de 50% (IC95% 19 a 81%;  $n=10$ ), superior aos resultados da coorte de controle, com sobrevida de 9,2% (IC95% 1,5 a 16,8%;  $n=59$ ). Os pacientes com início do tratamento após 12 meses apresentaram sobrevida após 104 semanas de tratamento de 91% (IC95% 74 a 100%;  $n=11$ ), também superior aos resultados da coorte de controle, com sobrevida de 45,5% (IC95% 16 a 75%;  $n=11$ ). A redução do risco de óbito nos pacientes tratados em comparação à coorte histórica foi de 79% ( $p < 0,01$ ).

No estudo conduzido por Kishnani *et al.* (32), publicado em 2006, 2 pacientes evoluíram para óbito com 14,7 e 18,3 meses, após 43 e 16 semanas de tratamento, ambos em decorrência de insuficiência respiratória. Kishnani *et al.* (2007) (25) avaliaram 15 pacientes ao completarem 18 meses de idade e compararam com coorte histórica sem tratamento, descrita em Kishnani *et al.* (2006) (60), em que apenas 1/61 paciente atingiu esta idade. A TRE reduziu o risco de óbito em 99% (HR = 0,01;  $p=0,001$ ). Por fim, Kishnani *et al.* (28), em 2009, apresentaram dados de 17 pacientes que completaram 24 meses de idade, com taxa de sobrevida de 94,4% (IC95%: 83,9% a 100%) neste momento e aos 36 meses de 72% (IC95%: 47,9% a 96%), sendo que 7/18 pacientes completaram 36 meses de idade. Esses dados também foram comparados aos mesmos controles históricos, com sobrevida aos 24 e 36 meses de 1,9% (IC95%: 0% a 5,5%).



Houve aumento da sobrevida em todos os estudos que avaliaram este desfecho. Os dados sugerem, portanto, que o efeito da TRE é benéfico na sobrevida dos pacientes (Anexo 1).

- **Desenvolvimento neuropsicomotor**

Apenas 2 estudos descreveram esse desfecho, conforme já apresentado na tabela 2a. Como indicador do desenvolvimento neuropsicomotor, foi avaliado o escore MDI (*mental development index*), única forma de avaliação passível de comparação entre os estudos e com dados após a intervenção (TRE). Os resultados foram avaliados de forma bastante heterogênea e estão descritos na tabela 5. Porém, como o estudo de Kishnani *et al.* (2007) não apresentou os dados pré tratamento, não é possível avaliar seu efeito. Assim, os dados sugerem que a eficácia da TRE precisa ser melhor avaliada para este desfecho, com grau de evidência disponível muito baixo (Anexo 1), principalmente por presença de limitações metodológicas e imprecisão dos estudos incluídos.



**Tabela 5. Avaliação do efeito da Terapia de Reposição Enzimática para doença de Pompe precoce no desenvolvimento neuropsicomotor através da escala MDI em DP precoce.**

Estudo	Pac (n); >12m	Tipo de estudo	Idade de início da TRE Mediana em meses (amplitude)	Intervenção (Alfa-glicosidase EV) e duração do seguimento	Pré TRE n ou $\mu$	Pós TRE n ou $\mu$	Limitações metodológicas
<b>Kishnani et al. (2007)</b>	17; 0	ECR aberto	5,3 (1,2 a 6,1)	20-40 mg/kg/2 semanas por 12,7 meses	Dados não disponíveis	9/17 (53%) MDI normais (85 a 115) 4/17 (23%) levemente atrasado (70- 84) 4/17 (23%) significativamente atrasado ( $\leq 69$ )	Ausência de grupo controle; estudo aberto; sem avaliação pré e pós TRE adequada.
<b>Spiridigliozi et al. (2012)</b>	16; 0	Coorte	5 (0,4 a 7,1)	20-40 mg/kg/2 semanas por 13 meses	Escore MDI ajustado/não ajustado: - Boa resposta (n=12): 86,3/80,1 - Resposta parcial (n=4): 60,8/60,8 - Total (n=16): 79,9/75,3	Escore MDI ajustado/não ajustado: - Boa resposta (n=13): 89,8/84,7 - Resposta parcial (n=3): 52,3/51,3 - Total (n=16): 82,8/78,4	Ausência de grupo controle; sem avaliação pré e pós TRE adequada.

\*Estudos sem grupo controle e sem avaliação de medidas de associação ou dados não apresentados. TRE=Terapia de reposição enzimática. ECR=Ensaio Clínico Randomizado. MDI=mental development index. EV=endovenosa



- **Segurança**

- **Eventos adversos**

A síntese dos resultados sobre segurança está descrita na tabela 6. Kishnani *et al.* (2009) (28) relataram dados de segurança para 18 pacientes em tratamento com TRE, dos quais 11 apresentaram 224 EAs, todos leves ou moderados em intensidade, manejados com redução da velocidade de infusão ou pausa. Os EAs mais comuns foram urticaria (n=47 eventos), febre (n=27) e dessaturação (n=24 eventos) e foram mais comumente relatados no grupo com dose de 40 mg/kg. Resultados preliminares semelhantes já haviam sido relatados por Kishnani *et al.*, em 2007 (25).

Em Kishnani *et al.* (2006) (32), a TRE foi bem tolerada, com todos os pacientes apresentando pelo menos 1 EA, em sua maioria leve ou moderado. Os EAs descritos foram os seguintes: *rash* cutâneo, febre, alterações em pressão arterial ou frequência cardíaca e broncoespasmo, todos resolvidos com sintomáticos e ao lentificar ou pausar a infusão. Nicolino *et al.* descreveram 42 EAs em 11 pacientes (52%), sendo os mais comuns alterações cutâneas (13 eventos), alterações vasculares (10 eventos) e alterações nos sinais vitais (7 eventos), também resolvidos com sintomáticos e ao lentificar ou pausar a infusão.

- **Anticorpos anti- $\alpha$ -glucosidase**

Nicolino *et al.* descreveram que 19/20 pacientes (95%) desenvolveram Ac anti- $\alpha$ -glucosidase, mas nenhum desses pacientes apresentaram atividade inibitória durante todo o acompanhamento. No estudo de Kishnani *et al.* (2009) (28), 16/18 pacientes apresentaram títulos elevados de Ac, porém apenas 3/16 tinham níveis acima de 20% de Ac neutralizantes. Resultados preliminares semelhantes já haviam sido relatados por Kishnani *et al.*, em 2007 (25). Chien *et al.* (2015) (29) descreveram o desenvolvimento de Ac em 9/10 pacientes, sem descrição de Ac neutralizantes. Em Kishnani *et al.* (2006) (32), todos os pacientes desenvolveram Ac durante o tratamento, também sem descrição de Ac neutralizantes. Por fim, em Barker *et al.* também houve desenvolvimento de Ac em todos os pacientes e um paciente, que tinha altos e sustentados títulos de Ac, apresentou Ac neutralizantes, com aumento da massa ventricular apesar do tratamento.

Os dados sugerem, portanto, que a  $\alpha$ -glucosidase é segura como TRE em pacientes com DP precoce, uma vez que a maioria dos EAs é leve a moderada, sendo a qualidade da evidência baixa para forma precoce (Anexo 1), principalmente por presença de limitações metodológicas e imprecisão dos estudos incluídos. As formas precoces da doença parecem estar relacionadas com maior ocorrência de Ac neutralizantes.





**Tabela 6. Avaliação de segurança da Terapia de Reposição Enzimática para pacientes com Doença de Pompe precoce**

Artigo	Delineamento	Seguimento (meses)	Intervenção (Alfa- <i>glucosidase</i> EV)	Desfecho	N total pacientes	N eventos
<b>Kishnani <i>et al.</i> (2006)</b>	Ensaio clínico aberto de fase II e estudo de extensão	Fase inicial= 12,7; Fase de extensão até 38,2	Fase inicial: 10 mg/kg/sem Fase de extensão: 10-20 mg/kg/sem ou 20 mg/kg/2 sem	EAG	8	0
				pacientes com RAI	8	7
				Ac+	8	8
<b>Kishnani <i>et al.</i> (2007)</b>	ECR aberto	12,7	20-40 mg/kg/2 semana	Óbito	18	1
				EAG	18	0
				RAI	11	164
				pacientes com RAI	18	11
				Ac +	18	16
20 mg/kg/2 semana	RAI	5	41			
40 mg/kg/2 semana	RAI	6	123			
<b>Kishnani <i>et al.</i> (2009)</b>	Coorte (estudo de extensão de Kishnani <i>et al.</i> ; 2007)	36	20-40 mg/kg/2 semanas	EAG	18	0
				RAI	11	224
				pacientes com RAI	18	11
				Ac +	18	16
				20 mg/kg/2 semana	RAI	5
40 mg/kg/2 semana	RAI	6	177			
<b>Chien <i>et al.</i> (2015)</b>	Coorte	63 (mediana)	20 mg/kg/2 semanas	Ac +	10	9
<b>Nicolino <i>et al.</i> (2009)</b>	EC aberto não randomizado	12,7	20-40 mg/kg/2 semanas	RAI	11	42
				pacientes com RAI	21	11
				Óbito	21	6
				Ac +	20	19
<b>Barker <i>et al.</i> (2010)</b>	Coorte	36	Dose não especificada	Ac+	10	10

EAG=evento adverso grave. RAI=reação associada à infusão. AC+=presença de anticorpos anti-*alfa- $\alpha$* -*glucosidase*.



#### 6.4.2 Desfechos da DP tardia

- **Avaliação da Capacidade Funcional**

##### **Capacidade Vital Forçada**

Capacidade vital forçada (CVF) foi considerada como parte da avaliação da capacidade funcional e foi avaliada em diversos estudos incluídos (tabela 2b) (26, 38-52), durante a realização de espirometria na posição sentada, supina ou ortostática. Uma vez que este desfecho foi avaliado através de duas revisões sistemáticas, uma delas com meta-análise (27), apenas seus resultados serão discutidos. Para este desfecho foi considerada como melhora clinicamente relevante aumento de pelo menos 10% na CVF após a intervenção, conforme literatura existente, a partir de dados equivalentes para VEF1 (61).

A revisão sistemática realizada por Toscano *et al.* (26) avaliou este desfecho para 124 pacientes tratados e identificou melhora na CVF em 51,6% dos pacientes, estabilização em 13,7% e declínio em 34,7%. Não houve correlação entre duração de tratamento e melhora na capacidade pulmonar, sem descrição de comparação com grupo controle. Por se tratar de doença progressiva, é importante ressaltar que também se considera estabilização da doença como efeito positivo do tratamento. Neste estudo, não foi realizada meta-análise, sem demonstrar avaliação estatística da variação.

Da mesma forma, meta-análise realizada por Schoser *et al.* (27) demonstrou efeito benéfico da TRE na CVF nos grupos recebendo alfa-*glucosidase*, apesar de ter sido realizada análise por modelo de efeito fixo, que não é considerado o melhor método de avaliação de estudos com populações heterogêneas. Os achados foram os seguintes: pacientes não tratados tiveram um declínio de 2,3% na CVF% após 12 meses e de 6,2% após 4 anos; pacientes tratados tiveram um aumento inicial de 1,4% após 2 meses, com retorno à CVF% basal e leve declínio no seguimento, dados não detalhados. Essa diferença de eficácia entre controle e tratamento variou de 4,5% após um ano, até 6% em 4 anos, não podendo ser considerada, portanto, clinicamente significativa. Os dados sugerem, portanto, que o efeito da TRE na CVF dos pacientes é benéfico.

##### **Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6M)**

O TC6M é um desfecho substituto de avaliação do sistema cardiopulmonar, que integra a capacidade respiratória, cardiovascular e o sistema musculoesquelético; porém, para realizá-lo satisfatoriamente, é necessário que o indivíduo compreenda a tarefa e seja



colaborativo, o que pode dificultar o teste em crianças e pacientes com alterações neuro-cognitivas. Um dos parâmetros mais utilizados na literatura é da American Thoracic Society (ATS), que considera a média de 54 m (intervalo de confiança de 95% de 37-71m) como uma mudança clinicamente significativa (62). Em contrapartida, há autores que, baseados na inferência estatística combinando dados de estudos prospectivos, sugerem que este valor seja de 35 m, correspondendo à mudança de 10% (63).

Estudo recente revisou sistematicamente as diferenças clínicas mínimas (MCIDs) para o TC6M em doenças respiratórias, cardiovasculares ou musculoesqueléticas, nenhum incluiu pacientes com DP e os intervalos de MCID identificados para o TC6M para doenças respiratórias, cardiovasculares, musculares e outras foram de 11–54 m, 23–45 m, 26 m e 18 m respectivamente (64). Embora ainda não haja conclusões definitivas sobre qual parâmetro considerar para mudança clinicamente significativa, é razoável adotar a o valor inferior do intervalo de confiança para a mudança média preconizada pela ATS.

Uma vez que este desfecho foi avaliado através de duas revisões sistemáticas, uma delas com meta-análise (27), apenas os resultados dessas revisões sistemáticas serão discutidos. Essa revisão (27) demonstrou efeito benéfico da TRE no TC6M nos grupos recebendo alfa-*glucosidase* após 12 meses, com melhora, em média, 43 m maior, a partir da avaliação de dados para 171 pacientes em tratamento. A revisão sistemática conduzida por Toscano *et al.* também incluiu o TC6M entre os desfechos de interesse (26) e relatou dados de 122 pacientes, dos quais 77,9% melhoraram, 8,2% estabilizaram e 13,9% pioraram. A média de melhora da distância caminhada descrita nos artigos incluídos na revisão sistemática entre 10 e 149 metros.

Os dados sugerem, portanto, que a TRE apresenta efeito clinicamente significativo no TC6M, conforme o intervalo de confiança da mudança média preconizada pela ATS, demonstrado através de meta-análise.

#### ***Walton Gardner Medwin Scale***

Seis estudos avaliaram *Walton Gardner Medwin Scale* (WGMS), escala que avalia atividade funcional em um sistema de pontos que gradua 0=normal e 10=acamado, sendo os resultados disponíveis nos estudos demonstrados na tabela 6. Os dados sugerem, portanto, que a TRE não apresentou efeito na escala WGMS em nenhum dos estudos incluídos, sendo a qualidade da evidência muito baixa (Anexo 1), principalmente por imprecisão dos resultados dos estudos incluídos.



**Tabela 7. Avaliação do efeito da Terapia de Reposição Enzimática na capacidade funcional (*Walton Gardner Medwin Scale*) na Doença de Pompe tardia**

Estudo	Pac (n)	Tipo de Estudo	Idade de início da TRE em anos - $\mu \pm dp$ (amplitude)	Intervenção (Alfa- alglicosidase EV) e duração do seguimento	Controle	Pré TRE ou I $\mu \pm dp$	Pós TRE ou C $\mu \pm dp$	Medidas de associação (IC 95%)	Limitações metodológicas
<b>Strothotte et al. (2010)</b>	44	Estudo observacional aberto	48,9 $\pm$ 12,9 (21 a 69)	20 mg/kg/2 semanas por 12 meses	-	-	-	Melhora em 4/44 (9%); $p = 0,074$	Ausência de grupo controle.
<b>Orlikowski et al. (2011)</b>	5	Estudo aberto prospectivo	47,8 $\pm$ 14,4 (28 a 62)	20 mg/kg/2 semanas por 12 meses	-			Sem melhora (dados não demonstrados)	Análise estatística não realizada; número de participantes pequeno. Ausência de grupo controle.
<b>Regnery et al. (2012)</b>	38	Estudo aberto não randomizado	53,1 (27 a 73)	20 mg/kg/2 semanas por 36 meses	-	4,4 $\pm$ 2,1	4,1 $\pm$ 2,4 (12 meses); 4,1 $\pm$ 2,3 (24 meses); 4,4 $\pm$ 2,4 (36 meses)	$p = n.s.$	Ausência de grupo controle.
<b>Angelini et al. (2012)</b>	68	Coorte	43 $\pm$ 15,4 (7 a 72)	20 mg/kg/2 semanas por até 36 meses	-	-	-	Melhora em 18/68 pacientes (26%); $p = 0,22$	Ausência de grupo controle.
<b>Vianello et al. (2013)</b>	8	Coorte com controle histórico	Grupo A: 51,5 $\pm$ 12,2 (29 a 65); Grupo B: 43,8 $\pm$ 15,8 (18 a 59)	Grupo A = 20 mg/kg/2 semanas por 35,8 meses (média)	Grupo B = Controle histórico sem TRE por 52,6 meses (média)	Grupo A pré: 5,1 $\pm$ 1,9 Grupo B pré: 6,1 $\pm$ 1,9	Grupo A pós: 5,7 $\pm$ 1,2 Grupo B pós: 6,1 $\pm$ 1,9	$p = 0,33$	Controle histórico.
<b>Montagnese et al. (2014)</b>	14	Coorte	53,2 $\pm$ 11,1 (36 a 72)	20 mg/kg/2 semanas por 31 meses (média)	-	5,5 $\pm$ 2,4	5,5 $\pm$ 2,4	-	Ausência de grupo controle; análise estatística não realizada.

\*I=intervenção. C=controle. TRE=Terapia de Reposição Enzimática. dp=desvio padrão. IC=intervalo de confiança. EV=endovenosa.



- **Avaliação de força em membros superiores**

Nove estudos avaliaram força em membros superiores de forma bastante heterogênea. Apesar de diversos estudos realizarem avaliação de força de acordo com a escala de graduação do Medical Research Council (MRC) (41, 44, 48, 58), os mesmos apresentaram formas diferentes de calculá-la, avaliaram diferentes grupos musculares e não avaliaram separadamente membros superiores e inferiores, dificultando a análise deste desfecho. A força foi avaliada ainda através de dinamometria e *quantitative muscle testing* (QMT). A síntese dos resultados encontra-se na tabela 7.

Os dados sugerem, portanto, que, apesar de 3/9 estudos incluídos mostrarem benefício, não parece haver efeito da TRE na força dos membros superiores dos pacientes, com qualidade da evidência baixa, advinda de ECR e de estudos observacionais com magnitude de efeito sobre este desfecho (Anexo 1).



**Tabela 8. Avaliação do efeito da Terapia de Reposição Enzimática na força em membros superiores na Doença de Pompe tardia**

Estudo	Pac (n)	Tipo de Estudo	Idade de início da TRE em anos - $\mu \pm dp$ (amplitude)	Intervenção (Alfa- alglicosidase EV) e duração do seguimento	Controle	Desfecho	Pré TRE $\mu \pm dp$	Pós TRE $\mu \pm dp$	Medidas de associação (IC 95%)	Limitações metodológicas
van Capelle <i>et al.</i> (2010)	5	Estudo aberto, de fase II, seguido de período de extensão	11,1 $\pm$ 3,7 (5,9 a 15,2)	20 mg/kg/2 semanas por 36 meses	-	QMFT HHD	QMFT: 75,9 HHD: 649,5	QMFT: 94,3 HHD: 1096	QMFT: p = 0,04 HHD: p = 0,01	Ausência de grupo controle, pequeno tamanho amostral.
van der Ploeg <i>et al.</i> (2010)	90	ECR (LOTS)	45,3 $\pm$ 12,4 (15,9 a 70,0)	20 mg/kg/2 semanas por 19,5 meses	Placebo	QMT-Arm score	-alfa- alglicosidase: 55,9%; -placebo: 56,9%	alfa- alglicosidase semana 78: 60,9%; placebo semana 78: 58,3%; estimativa de efeito do tratamento de 3,57%	p=0,19	-
Strothotte <i>et al.</i> (2010)	44	EC observacional aberto	48,9 $\pm$ 12,9 (21 a 69)	20 mg/kg/2 semanas por 12 meses	-	MRC sum score	41,5 $\pm$ 5,7 (mediana 43,3)	42 $\pm$ 6,5 (mediana 44,8)	p = 0,317	Ausência de grupo controle.
Papadimas <i>et al.</i> (2011)	5	Coorte	46,8 $\pm$ 14,4 (40 a 73)	20 mg/kg/2 semanas por 12 meses (mediana)	-	MRC sum score	28	29	-	Ausência de grupo controle; análise estatística não realizada.
van der Ploeg <i>et al.</i> (2012)	60	Estudo aberto (extensão LOTS)	45,3 $\pm$ 12,4 (15,9 a 70,0)	20 mg/kg/2 semanas por 26 meses	-	QMT-Arm score	55,9 $\pm$ 20,4	61,1 $\pm$ 21,4 (+4,3)	-	Análise estatística não demonstrada; ausência de grupo controle.
Regnery <i>et al.</i> (2012)	38	Estudo aberto não randomizado	53,1 (27 a 73)	20 mg/kg/2 semanas por 36 meses	-	MRC sum score	42,29 $\pm$ 8,49	41,92 $\pm$ 8,62 (12 meses); 43,89 $\pm$ 5,16 (24 meses); 41,19 $\pm$ 7,61 (36 meses)	p=n.s.	Ausência de grupo controle
de Vries <i>et al.</i> (2012)	69	Coorte	52,1 (mediana) (26,2 a 76,3)	Alfa- alglicosidase 20 mg/kg/2 semanas por 23 meses (mediana)	-	MRC sum score QMFT HHD	-	MRC sum score: + 1,4 pp/ano QMFT: +0,7 pp/ano HHD: +4 pp/ano	MRC sum score: IC95% 0,8 a 2,1; p<0,001; QMFT: IC95% -0,2 a 1,7; p=0,14; HHD: IC95% 2,5 a 5,6; p<0,001	Ausência de grupo controle.
van der Ploeg <i>et al.</i> (2016)	16	Estudo aberto	51,6 $\pm$ 13,7 (24,5 a 70,7)	20 mg/kg/2 semanas por 6 meses	-	QMFT Dinamometria segmento superior e inferior	QMFT: 44,5 $\pm$ 11,8 Dinamometri a superior: 2065,5 $\pm$ 859,8	QMFT: 46,8 $\pm$ 11,3 (+5,3%) Dinamometria superior: 2108,7 $\pm$ 850,7 (+4,7)	QMFT: p=0,045 Dinamometria superior: p=0,39	Ausência de grupo controle.
Kuperus <i>et al.</i> (2017)	88	Coorte	52 (mediana) (24 a 76)	por 73,2 meses (mediana)	-	MRC sum score; QMFT sum scores; dinamometria	-	MRC + 6,6 pp; QMFT sum scores +1,5 pp Dinamometria+9,6 pp	MRC p<0,0001; QMFT p=0,47; Dinamometria p<0,001	Ausência de grupo controle.

TRE=Terapia de Reposição Enzimática. IC=Intervalo de confiança. DP=desvio-padrão. QMFT: *quick motor function test*. QMT: *quick motor test*. MRC: *escore Medical Research Council*. ECR=Ensaio Clínico Randomizado. HHD=hand held dynamometry. EV=endovenosa. Pp=pontos percentuais.



- **Qualidade de vida**

Seis estudos avaliaram este desfecho para DP tardia e a síntese dos resultados encontra-se na tabela 6, com exceção dos dados de revisão sistemática que serão discutidos a seguir. O instrumento mais comumente utilizado para avaliar qualidade de vida foi o questionário SF-36 (41, 47, 48, 55, 59). Essa avaliação é dividida em 8 domínios (capacidade funcional, aspecto físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental), os quais podem ser agrupados em 2 escores principais: medida do componente físico (PCS) e do componente mental (MCS). Cada item pode ser pontuado de 0 (incapaz) a 4 (completamente capaz).

Foi encontrada uma única revisão sistemática sem meta-análise que incluiu a qualidade de vida entre os desfechos de interesse (26). Todos os estudos descritos nessa RS com  $n \geq 5$  foram incluídos em nossa busca e apresentados na tabela 8. Além disso, esta revisão sistemática incluiu estudos retrospectivos e com  $n < 5$ , diferente dos critérios estabelecidos para este PTC, totalizando 21 artigos incluídos, dos quais 9 avaliaram qualidade de vida, com 156 pacientes avaliados para este desfecho através do SF-36. A síntese qualitativa desses estudos mostrou que apenas 13 pacientes (8,3%) melhoraram nos escores de qualidade de vida após o tratamento.

Assim, apenas 2/6 estudos mostraram benefício da TRE para este desfecho, existindo bastante heterogeneidade entre os estudos. A TRE parece não interferir na qualidade de vida dos pacientes, com qualidade da evidência baixa para este desfecho, advinda de ECR e estudos observacionais (Anexo 1). Frisa-se, entretanto, que os instrumentos utilizados foram gerais, não havendo um instrumento específico para avaliação da QV de pacientes com DP.



**Tabela 9. Avaliação do efeito da Terapia de Reposição Enzimática na qualidade de vida de pacientes com Doença de Pompe tardia**

Estudo	Pac (n)	Tipo de Estudo	Idade de início da TRE em anos $\mu \pm dp$ (amplitude)	Intervenção (Alfa- alglicosidase EV) e duração do seguimento	Controle	Desfecho*	Período basal $\mu \pm dp$	Pós TRE $\mu \pm dp$	Medidas de associação (IC 95%)	Limitações metodológicas
<b>Strothotte et al. (2010)</b>	44	EC observacional aberto	48,9 $\pm$ 12,9 (21 a 69)	20 mg/kg/2 semanas por 12 meses	-	SF-36	48,5	Sem alteração	-	Ausência de grupo controle.
<b>van der Ploeg et al. (2010)</b>	90	ECR (LOTS)	45,3 $\pm$ 12,4 (15,9 a 70)	20 mg/kg/2 semanas por 19,5 meses	Placebo	SF-36 (Physical Component Summary)	Grupo alfa- alglicosidase: 34,3 $\pm$ 8,9 Grupo placebo: 34,9 $\pm$ 7,3	Grupo alfa- alglicosidase: 35,1 $\pm$ 9,8, mudança de 0.80 (IC95% -1,22 - 2,82) Grupo placebo: 36,5 $\pm$ 9,6, mudança de 1,16 (IC95% -1,64 - 3,97)	Diferença entre os grupos: 0,37 (-3,83 a -3,09); p=0,83	-
<b>Orlikowski et al. (2011)</b>	5	Estudo aberto prospectivo	47,8 $\pm$ 14,4 (28 a 62)	20 mg/kg/2 semanas por 12 meses	-	SF-36	Componente físico: 25,24 $\pm$ 6,69 Componente mental: 46,84 $\pm$ 18,43	Componente físico: 29,22 $\pm$ 3,50 Componente mental: 57,52 $\pm$ 17,33	Varição componente físico: 4 $\pm$ 3,4 Varição componente mental: 10,6 $\pm$ 9,8	Análise estatística não realizada; número de participantes pequeno.
<b>Regnery et al. (2012)</b>	38	Estudo aberto não randomizado	53,1 (27 a 73)	20 mg/kg/2 semanas por 36 meses	-	SF-36	50 $\pm$ 10	Sem alteração	p=n.s.	Ausência de grupo controle.
<b>Toscano et al. (2013)</b>	156	Revisão sistemática; 21 estudos	-	20-40 mg/kg/2 semanas	Placebo	SF-36	81,8% com escores abaixo da população em geral	Melhora em 13/156 pacientes (8,3%)	-	-
<b>Gungor et al. (2015)</b>	174	Coorte	50 (mediana) (24 a 76)	Dose não especificada, por 10 anos	-	SF-36	Componente físico: -0,73 (IC95% -1,07 a -0,39) Componente mental: 0,16 (IC95% -0,25; 0,57)	Componente físico: 0-2 anos de TRE: 1,49; >2 anos: -0,15 Componente mental: 0-2 anos de TRE: 1,03; >2 anos: 0,02	Componente físico: 0-2 anos de TRE: p<0,01 (0,76; 2,21); >2 anos: p>0,05 (-0,43 a 0,13) Componente mental: 0-2 anos de TRE: p>0,05 (-0,07-2,13); >2 anos: p>0,05 (-0,41 a 0,46)	Ausência de grupo controle.

\*Instrumento utilizado para avaliar qualidade de vida: SF-36. I=intervenção. C=controle. TRE=Terapia de Reposição Enzimática. dp=desvio padrão. IC=intervalo de confiança. EV=endovenosa. ECR=ensaio clínico randomizado.





- **Tempo em ventilação**

Seis estudos avaliaram este desfecho na DP tardia e a síntese dos seus resultados está descrita na tabela 8, exceto os resultados das duas revisões sistemáticas, discutidos a seguir. A revisão sistemática de Schoser *et al.* (27) constatou manutenção do número de pacientes com necessidade de ventilação em pacientes tratados com a enzima, em comparação ao grupo controle que apresentou aumento da proporção de pacientes com uso de ventilação (dados não apresentados), porém, com grande heterogeneidade entre os estudos. Um dos estudos incluídos na RS previamente publicada (27), Angelini *et al.* (42), descreveu que 6/74 pacientes pararam o suporte ventilatório durante o período de tratamento, enquanto 2/74 pacientes passaram a necessitar de suporte ventilatório e 21/74 mantiveram a necessidade de suporte ventilatório (demais resultados na tabela 10).

Outra revisão sistemática conduzida por Toscano *et al.* (26) avaliou dados de 66 pacientes e demonstrou que a TRE resultou em melhora na necessidade de VM em 59,1% dos pacientes, em estabilização em 36,4% dos pacientes e piora em apenas 4,5% dos pacientes. Com relação à necessidade de ventilação não-invasiva, 64,1% melhoraram, 32,1% estabilizaram e 3,8% pioraram.

Os dados sugerem, portanto, que o efeito da TRE no tempo de ventilação foi benéfico em todos os 5 estudos, porém com baixo nível de evidência (Anexo 1), devido principalmente aos resultados serem oriundos exclusivamente de estudos observacionais. Assim, esse desfecho precisa ser melhor avaliado em futuros estudos com adequado delineamento para os pacientes com a forma tardia.



**Tabela 10. Avaliação do efeito da Terapia de Reposição Enzimática no tempo de ventilação de pacientes com Doença de Pompe tardia**

Estudo	Pac (n)	Tipo de Estudo	Idade de início da TRE em anos - $\mu \pm dp$ (amplitude)	Intervenção (alfa-glicosidase EV) e duração do seguimento	Controle	Desfecho	Período basal $\mu \pm dp$ ou I	Pós TRE $\mu \pm dp$ ou C	Medidas de associação (IC 95%)	Limitações metodológicas
<b>Bembi et al. (2010)</b>	24	EC aberto NR	38,3 $\pm$ 18,5 (7 a 61)	20 mg/kg/2 semanas por 36 meses	-	Tempo de ventilação	14 (IQR 8–24) horas	em T12: 8 (IQR 8–14) horas	T0 vs. T36: p < 0,0001; em T12: p = 0,0005	Ausência de grupo controle.
<b>Angelini et al. (2012)*</b>	74	Coorte	43 $\pm$ 15,4 (7 a 72)	20 mg/kg/2 semana) por até 36 meses	-	Tempo de ventilação	15,6 horas	12,1 horas	p = 0,005	Ausência de grupo controle.
<b>Regnery et al. (2012)</b>	38	EC aberto NR	53,1 (27 a 73)	20 mg/kg/2 semanas por 36 meses	-	Tempo de ventilação	16,6 $\pm$ 7,1 horas	16,6 $\pm$ 7,1 horas	-	Ausência de grupo controle.
<b>Vianello et al. (2013)</b>	8	Coorte com controle histórico	Grupo A: 51,5 $\pm$ 12,2 (29 a 65); Grupo B: 43,8 $\pm$ 15,8 (18 a 59)	Grupo A = 20 mg/kg/2 semanas por 35,8 meses (média)	Grupo B = Controle histórico sem TRE por 52,6 meses (média)	Tempo de ventilação	Pré: 17,3 $\pm$ 3,1	Pós (intervenção): 12,5 $\pm$ 7,6 C: 19 $\pm$ 14,3 horas	Pré vs Pós: p = 0,006 redução intervenção: -4,8 (-8,2 a 1,5) horas; redução controle: -0,16 (-4,5 a 3,7) horas; I vs C: p = 0,004	Controle histórico.

\*Dados apresentados para os pacientes em ventilação desde o início do estudo (n=21). T0, T12 e T36=tempo de seguimento em meses. I=intervenção. C=controle. TRE=Terapia de Reposição Enzimática. dp=desvio padrão. IC=intervalo de confiança. EV=endovenosa. EC=Ensaio Clínico. NR=Não randomizado



- **Sobrevida**

Apenas uma revisão sistemática com meta-análise conduzida por Schoser *et al.* (27) avaliou este desfecho para DP tardia. Essa revisão sistemática incluiu seis estudos observacionais (42, 43, 55, 58, 65, 66), dois quais apenas um (66) apresentou dados de comparação entre um grupo em uso de alfa-amilglicosidase e outro sem uso. De acordo com essa meta-análise, a medida sumária mostrou uma redução de 79% no risco de morte para aqueles pacientes em uso de alfa-amilglicosidase (HR = 0,21 [IC95% 0,11; 0,41]). No entanto, cabe ressaltar que os demais estudos, que são séries de casos não comparativas, podem ter levado a uma superestimação do efeito. Apesar de esse estudo ter corrigido a meta-análise por covariáveis (meta-regressão ajustada por idade, sexo e severidade da DP) e interpretado as fontes de heterogeneidade, essa revisão apresenta qualidade criticamente baixa, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2 (Tabela 11).

O estudo de Gungor *et al.*, 2013, mostrou um risco de morte reduzido em 59% para aqueles pacientes em uso de alfa-amilglicosidase em relação àqueles que não receberam a terapia (HR = 0,41 [IC95% 0,19; 0,87]). Essa análise foi ajustada por idade, sexo, país de residência e severidade da DP. Os demais estudos são séries de casos, sem grupo comparador e que relataram pequeno número de mortes, sem sequer realizar uma discussão se essas foram relacionadas ou não ao tratamento (frequência absoluta nos cinco estudos: 3 episódios em 151 pacientes. Do ponto de vista desse relatório técnico, a evidência de maior confiança é o estudo de Gungor *et al.*, 2013, pois foi a única coorte comparativa e ajustada para potenciais confundidores. A qualidade metodológica dos estudos observacionais inseridos na revisão sistemática foi avaliada pela ferramenta New Castle-Ottawa (Tabela 11).



**Tabela 11. Estudos incluídos para o desfecho sobrevida e risco de viés de acordo com o desenho de estudo.**

Estudo	Desenho epidemiológico	Risco de viés	Julgamento
Schoser <i>et al.</i> , 2016	Revisão sistemática com meta-análise	Alto	Não existe protocolo de pesquisa vinculado e prévio; Não são descritos, com detalhes, os estudos incluídos e nem os excluídos; Não foi avaliado e discutido, formalmente, o risco de viés dos estudos incluídos; Não foi informada a fonte de financiamento.
Anderson <i>et al.</i> 2014	Série de casos	Alto	Existe suspeita de que a representatividade amostral tenha sido definida a posteriori, pois foram avaliados exatamente o número de pacientes calculados; Não existe associação desse número avaliado com a representatividade amostral; Estudo não comparativo.
Gungor <i>et al.</i> , 2013	Coorte prospectiva	Moderado	Coorte multicêntrica que, apesar de não realizar cálculo amostral, engloba um número considerável de pacientes, em estudo multicêntrico. Os grupos em comparação foram ajustados numa regressão linear e não definidos à priori.
Orlikowski <i>et al.</i> , 2011	Série de casos	Alto	Série de casos não comparativa, com pequeno número amostral, sem critérios de inclusão e nem ajuste por confundidores.
Furusawa <i>et al.</i> , 2011	Série de casos	Alto	Série de casos não comparativa, com pequeno número amostral, sem critérios de inclusão e nem ajuste por confundidores.
Papadimas <i>et al.</i> , 2011	Série de casos	Alto	Série de casos não comparativa, com pequeno número amostral, sem critérios de inclusão e nem ajuste por confundidores.
Angelini <i>et al.</i> , 2011	Série de Casos	Alto	Série de casos não comparativa, com pequeno número amostral, sem critérios de inclusão e nem ajuste por confundidores.

A qualidade da evidência global, para o desfecho sobrevida, foi avaliado de acordo com a metodologia GRADE e se encontra resumida no Anexo 1.

- **Segurança**

- Eventos Adversos**

- Diversos estudos avaliaram segurança da TRE com relação à presença de eventos adversos (EAs) e reações relacionadas à infusão (39-42, 44, 45, 47, 48, 54-57) e serão descritos a seguir.

- No estudo de van der Ploeg *et al.* (39) houve apenas um EA grave (não descrito), não relacionado ao tratamento. EAs leves e moderados estavam presentes em 35,5% dos pacientes, sendo que 25% dos pacientes apresentaram reações associadas à infusão. A ocorrência de EAs associados à infusão relatada no estudo de de Vries *et al.* (57) foi de 18% (13/73 pacientes), sendo os mais comuns mal-estar generalizado, calafrios e hipertermia.



Neste estudo houve relação entre as titulações de anticorpos (Ac) anti alfa-*glucosidase* desenvolvidos e a ocorrência de EAs (análise estatística não demonstrada). Apenas 1/28 (4%) paciente no grupo de titulações baixas apresentou algum EA, enquanto 5/29 (17%) no grupo de titulações intermediárias e 7/16 (44%) no grupo de titulações altas os experienciaram. Em outro estudo do mesmo autor (44), 12/69 pacientes (17%) desenvolveram reação infusional; no entanto, apenas 3 pacientes persistiram com o sintoma após uso de anti-histamínicos e corticoides.

Angelini *et al.* (42) reportaram a ocorrência dos seguintes EAs à TRE, relatados em 4/74 pacientes (6%) e considerados de intensidade moderada: eritema facial, eritema no local de infusão da enzima, sintomas gripais, prurido generalizado e broncoespasmo [também descrito por Bembi *et al.* (54)]. Os sintomas foram controlados com o uso de anti-histamínicos. Em outro estudo de Orlikowski *et al.* (55) com 5 pacientes, houve 1 óbito decorrente de hemorragia traqueal não relacionada ao tratamento. Foram descritos 58 EAs leves a moderados após o início do tratamento, entre eles eritema e hipertermia.

No ECR LOTS (47), o grupo em TRE e o grupo placebo apresentaram frequências semelhantes de EAs graves, eventos relacionados ao tratamento e reações infusionais (tabela 10). O grupo em tratamento apresentou maior frequência de EAs leves a moderados, que não impediram a manutenção do tratamento. Reações urticariformes [também descritas por Bembi *et al.* (54)], hiperidrose, desconforto torácico, rubor, vômito e aumento da pressão arterial ocorreram em até 8% dos pacientes tratados com alfa-*glucosidase* e não foram reportadas no grupo placebo. Esses achados foram corroborados por estudo de extensão com a mesma população (LOTS Extension) (40). A formação de anticorpos IgG anti alfa-*glucosidase* ocorreu em todos os pacientes recebendo tratamento (47), porém nenhuma associação consistente foi achada entre IgG sérico e incidência de EAs graves ou reações infusionais. Além disso, o estudo realizado por Forsha *et al.* (56), com dados obtidos no estudo LOTS avaliou apenas segurança da TRE para eventos cardiovasculares surgidos após início do uso de alfa-*glucosidase* e não encontrou diferença significativa entre grupo em tratamento e placebo: sem diferença na variação da fração de ejeção ( $p=0,8$ ), do intervalo PR ( $p=0,71$ ), da massa ventricular ( $p=0,71$ ) e da duração do QRS ( $p=0,67$ ).

No estudo de Kuperus *et al.* (51), 19 pacientes (22%) apresentaram pelo menos um EA, controlados com diminuição da velocidade de infusão ou com uso de pré-medicação (anti-histamínicos ou corticoesteroides). A TRE foi descontinuada em 4 pacientes, porém em apenas 1 paciente a razão foi segurança (paciente com história prévia de doenças autoimunes e



alergias medicamentosas prévias ao tratamento desenvolveu múltiplas reações associadas à infusão). Um desses pacientes faleceu aos 56 anos por insuficiência respiratória 1,1 anos após interromper TRE por motivos pessoais. Outros 6 pacientes em TRE faleceram, sendo que nenhum desses óbitos foram considerados relacionados ao tratamento.

EAs também foram descritos no estudo de Strothotte *et al.* (48) e no estudo de Regnery *et al.* (41): eritema, taquicardia, dessaturação, exantema e prurido, não tendo ocorrido nenhum óbito durante o período de 12 e 36 meses, respectivamente, dos estudos. No estudo de Vianello *et al.* (52), nenhum EA foi descrito. Já no estudo de van Capelle *et al.* (45), 5 pacientes foram tratados com TRE por 3 anos e não foram observados EAs em nenhuma das 390 infusões intravenosas totais. Revisão sistemática conduzida por Toscano *et al.* (26) descreveu EAs em sua maioria leves a moderados em gravidade em 303 pacientes em tratamento, sendo EAs graves relatados em apenas 4 pacientes, reportados em estudos já descritos anteriormente neste PTC.



**Tabela 12. Avaliação de segurança da Terapia de Reposição Enzimática para pacientes com Doença de Pompe tardia**

Artigo	Delineamento	Seguimento (meses)	Intervenção (Alfa-glicosidase EV)	Desfecho	N total pacientes	N eventos
<b>Vianello et al. (2013)</b>	Coorte com controle histórico	35,8 (média)	20 mg/kg/2 semanas	EAG	8	0
				RAI	8	0
				Óbito	8	0
			Controle	Óbito	6	2
<b>de Vries et al. (2017)</b>	EC aberto NR	35 (mediana)	20 mg/kg/2 semanas	Ac +	73	46
				RAI	13	715
				pacientes com RAI	73	13
				EAG	16	1
<b>van der Ploeg et al. (2016)</b>	EC aberto NR	6	20 mg/kg/2 semanas	RAI	6	24
				pacientes com RAI	16	6
				Óbito	16	0
				pacientes com RAI	69	12
<b>de Vries et al. (2012)</b>	EC aberto NR	23 (mediana)	20 mg/kg/2 semanas	Óbito	69	2
				pacientes com EA	60	60
<b>Van der Ploeg et al. (2012)</b>	EC aberto NR (extensão LOTS)	6,5	20 mg/kg/2 semanas	pacientes com RAI	60	21
				pacientes com EAG	60	15
				Óbito	60	0
				Ac +	59	59
				Óbito	38	0
<b>Regnery et al. (2012)</b>	EC aberto NR	36	20 mg/kg/2 semanas	Ac +	38	38
				Óbito	74	1
<b>Angelini et al. (2012)</b>	Coorte	36	20 mg/kg/2 semanas	pacientes com EA	74	4
				Ac +	15	11
<b>Orlikowski et al. (2011)</b>	Coorte	12	20 mg/kg/2 semanas	EAG	5	1
				EA	5	58
				Ac +	5	5
<b>van Capelle et al. (2010)</b>	EC aberto NR, fase II + extensão	36	20 mg/kg/2 semanas	RAI	5	0
				Ac +	5	5
<b>Bembi et al. (2010)</b>	EC aberto NR	36	20 mg/kg/2 semanas	RAI	24	2
<b>van der Ploeg et al. (2010)</b>	ECR (LOTS)	19,5	20 mg/kg/2 semanas	pacientes com EA	60	13
			Placebo	pacientes com EA	30	6
			20 mg/kg/2 semanas	Óbito	60	1
				Ac +	59	59



			20 mg/kg/2 semanas	pacientes com RAI	60	17
			Placebo	pacientes com RAI	30	7
<b>Strothotte et al. (2010)</b>	EC aberto NR	12	20 mg/kg/2 semanas	Óbito	44	0
<b>Kuperus et al. (2017)</b>	Coorte	73,2 (mediana)	20 mg/kg/2 semanas	pacientes com RAI	88	19
				Óbito	88	7
<b>Toscano et al. (2013)</b>	RS		20 mg/kg/2 semanas	pacientes com EAG	278	4
				Óbito	278	1
				Ac +	128	121

EA=evento adverso. EAG=evento adverso grave. RAI=reação associada à infusão. AC+=presença de anticorpos anti-alfa-glicosidase.





### Anticorpos anti alfa-*alglicosidase*

O estudo de Vries *et al.* (57) foi o principal estudo a avaliar os títulos de Ac para os pacientes recebendo TRE. De 73 pacientes que fizeram parte do estudo, 46 desenvolveram titulação de Ac contra a alfa-*alglicosidase* acima de 1:250. Os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com as suas respectivas titulações de anticorpos: o primeiro, de 16 pacientes, correspondeu às titulações altas de anticorpos ( $\geq 1:31.250$ ); o segundo, de 29 pacientes, às médias (1:1250 a  $< 1:31.250$ ); o terceiro, de 28 pacientes, às baixas (0 a  $< 1:1250$ ). Três padrões de evolução foram observados em relação às titulações de anticorpos contra as enzimas; na grande maioria dos pacientes (97%), as titulações ou decresceram ou permaneceram estáveis após 12 meses de tratamento, exceto em dois pacientes, sendo um deles pertencente ao grupo de maiores titulações e outro ao de titulações intermediárias. Por meio da pontuação somada da escala MRC e da CVF em pé, os autores compararam o desempenho do tratamento entre os três grupos de titulações, sem constatar diferenças significativas entre os grupos, tanto no início do estudo, como após 3 anos de tratamento ( $p=0,35$  e  $p=0,38$ , respectivamente). Um paciente com titulações altas apresentou efeitos neutralizantes desses altos níveis de Ac para com a enzima, com declínio de CVF e força.

Angelini *et al.* (42) reportaram dados sobre a titulação de anticorpos anti-*alglicosidase* para 15/74 pacientes, dos quais quatro apresentaram resultado negativo no exame. Nos demais pacientes, as titulações variaram de 1:800 até 1:102.400. Em outro estudo, conduzido por Orlikowski *et al.* (55) com 5 pacientes, todos desenvolveram anticorpos IgG anti-*alglicosidase*, mas sem Ac inibitórios de atividade enzimática descritos. Dados semelhantes foram apresentados por van Capelle *et al.* (45), que descreveram que todos os pacientes desenvolveram imunoglobulinas IgG contra a recombinante entre as semanas 8 e 34. As maiores titulações foram observadas entre as semanas 38 e 74, variando de 1:800 a 1:6400.

Revisão sistemática conduzida por Toscano *et al.* (26) relatou desenvolvimento de anticorpos em 128 pacientes, dos quais três apresentaram reação anafilática. No estudo de Kuperus *et al.* (51), apesar de aproximadamente 60% dos pacientes desenvolverem anticorpos, estes não interferiram na resposta ao tratamento, exceto em um paciente. O estudo de Regnery *et al.* (41) corrobora os achados descritos e relata que apenas um dos 38 pacientes apresentou Ac neutralizantes.

Os dados sugerem, portanto, que a alfa-*alglicosidase* é segura como TRE em pacientes com DP tardia, uma vez que todos os estudos incluídos relataram que a maioria dos EAs é leve a moderada, com moderado grau da evidência, devido principalmente a existência de ECR



(Anexo 1). Os EAs relatados são: taquicardia, dessaturação, mal-estar, calafrios, eritema facial, eritema no local de infusão da enzima, reações urticariformes, hiperidrose, desconforto torácico, vômito, HAS, sintomas gripais, prurido, broncoespasmo e hipertermia. Os parâmetros cardíacos de segurança não mostraram alterações significativas em comparação com os controles sem tratamento, assim como os níveis de anticorpos não parecem estar relacionados com o resultado dos desfechos.

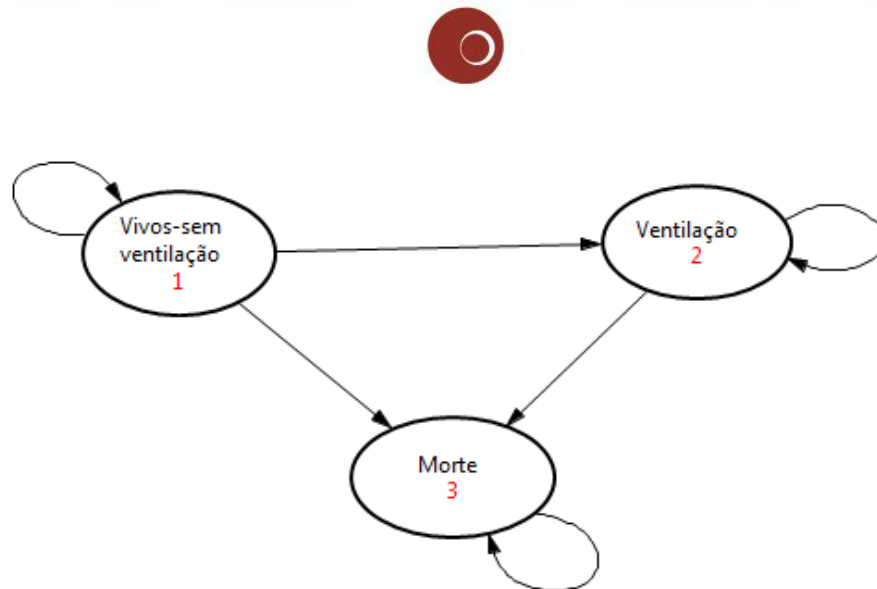
### **6.5 Avaliação Econômica**

O objetivo do estudo foi avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da alfa-*alglicosidase* comparando-a com os melhores cuidados de suporte para tratamento da DP precoce e DP tardia. Para tanto, foram construídos dois modelos econômicos de Markov no programa TreeAge Pro 2019 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, Massachusetts). Os modelos econômicos foram realizados baseados nas curvas de sobrevida global, sobrevida livre de ventilação e sobrevida livre de cadeira de rodas e ventilação, sendo este último utilizado apenas na análise de DP tardia.

A perspectiva considerada foi a do Sistema Único de Saúde como fonte pagadora dos insumos e serviços em saúde e os desfechos considerados foram anos de vida livres de ventilação na análise para DP precoce e anos de vida ganhos (AVG) para DP tardio.

- **Análise de Custo-Efetividade para DP precoce**

O modelo de Markov foi construído com três estados de saúde: vivo - sem ventilação (estado 1), ventilação mecânica invasiva (estado 2) e morte (estado 3). As sequências de eventos passíveis de ocorrer foram consideradas iguais tanto para o braço avaliando a terapia de reposição enzimática quanto para os melhores cuidados, variando apenas as efetividades, custos e probabilidades de transição. O modelo assumiu que 100% da coorte de pacientes iniciou o modelo no estado de saúde “vivo - sem ventilação”, mantendo-se nesse estado ou transitando para os demais estados após o primeiro ciclo. O estado de saúde “morte” foi considerado o estado de absorção do modelo proposto. A figura 2 mostra uma representação gráfica do modelo de Markov e suas possíveis transições entre os estados de saúde, representados por setas.



**Figura 2. Modelo de Markov para a doença de Pompe precoce**

O tempo de cada ciclo foi de um ano e a correção de meio de ciclo foi aplicada conforme recomendação das Diretrizes metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (76).

**-População alvo**

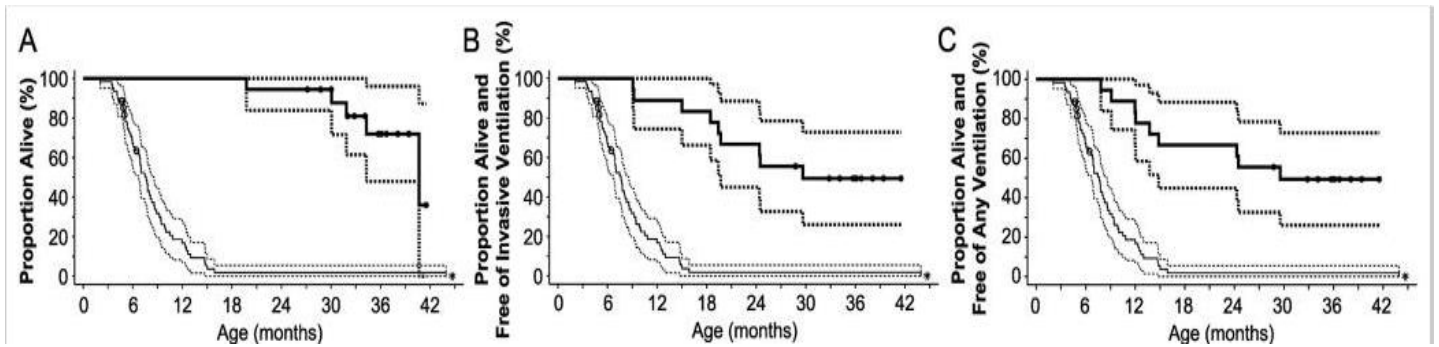
A população deste modelo consistiu em indivíduos com DP precoce livres de qualquer tipo de ventilação.

**-Horizonte da análise**

O modelo foi desenvolvido com horizonte de tempo de 51 anos, tempo no qual praticamente todos os pacientes (99,9%) foram a óbito na projeção modelada.

**-Efetividades**

Para estimar as probabilidades do primeiro e segundo ciclo de Markov do modelo proposto, foram utilizados dados de sobrevida livre de ventilação e ventilação, obtidos a partir do estudo de Kishnani e colaboradores (28). Neste estudo os autores descreveram os efeitos a longo prazo do tratamento continuado com alfa- alglucosidase (até 3 anos) comparando-os à uma coorte histórica sem tratamento. O método de Kaplan-Meier foi usado para calcular a proporção de pacientes com um evento (isto é, morte ou uso de ventilador). A taxa de sobrevivência por idade estimada pelo método de Kaplan-Meier da publicação original é mostrada na figura abaixo:



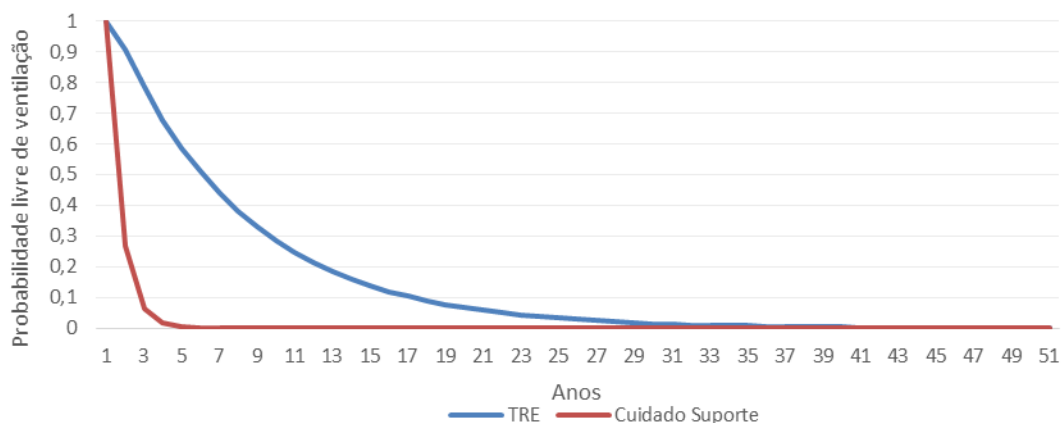
**Figura 3. Análises de Kaplan-Meier de sobrevivência, sobrevivência livre de ventilação invasiva e sobrevivência livre de qualquer ventilação.**

Em cada gráfico, linhas sólidas grossas mostram as estimativas de Kaplan-Meier para o grupo de pacientes tratados com alfa- alglucosidase; linhas finas e sólidas mostram as estimativas do grupo controle histórico não tratado, com intervalos de confiança de 95% dados pelas linhas tracejadas correspondentes. **(A)** Estimativa de Kaplan-Meier do tempo desde a data de nascimento até a morte. **(B)** Estimativa de tempo de Kaplan-Meier desde o nascimento até o uso de ventilador invasivo ou morte. **(C)** Estimativa de Kaplan-Meier do tempo desde o nascimento até o uso de qualquer ventilador ou morte. \* indica que 1 paciente do grupo controle histórico permaneceu vivo aos 36 meses de idade; este paciente morreu aos 44 meses de idade.

**Fonte:** Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res.* 2009;66(3):329–335. doi:10.1203/PDR.0b013e3181b24e94

O modelo construído a partir destas curvas teve, portanto, os estados de saúde livre de ventilação, ventilação e óbito, com ciclos anuais.

A extração dos dados das curvas foi realizada através do software CurveExpert Professional 2.6.5, e após a extração dos dados, realizou-se uma estimação paramétrica das mesmas por distribuição de Weibull. As curvas de sobrevida projetadas para os grupos tratados e não tratados estão representadas na figura 4.



**Figura 4. Curvas de sobrevida livre de ventilação para pacientes com DP precoce tratados com a terapia de reposição enzimática (TRE) e cuidado suporte.**

Os dados resultantes foram inseridos no modelo por meio de variáveis oriundas de tabelas. A probabilidade de morte com ventilação mecânica também foi extraída do estudo de Kishnani e colaboradores (28).



### **-Custos**

Os desfechos econômicos contemplados foram somente os custos diretos cobertos pelo sistema de saúde brasileiro. Custos indiretos e custos não médicos diretos não foram incluídos na análise. Os custos para o tratamento da DP precoce com melhor cuidado de suporte foram extraídos da tabela de materiais especiais do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP). Os procedimentos para cada estado de saúde foram extraídos da literatura. Para o estado de saúde morte, não foram computados custos. No cálculo do custo de tratamento anual com alfa-*alglicosidase* foi utilizado o custo unitário do medicamento de R\$ 1408,80 (50 mg, pó liofilizado para solução injetável) referente à compra realizada pelo Departamento de Logística/Secretaria Executiva do Ministério da Saúde (DLOG/SE/MS) (67) e a posologia indicada em bula somada aos custos do tratamento de suporte. A *alfa-*alglicosidase** (Myozyme®) deve ser administrada na dose de 20 mg/Kg de peso corporal a cada duas semanas por infusão intravenosa, sendo cada frasco de 50 mg suficiente para 2,5 Kg de peso do paciente (70).

### **-Resultados**

Foram calculados os desfechos e custos totais para um horizonte temporal de um ano. A Tabelas 13 e 14 apresentam os custos totais durante todo o horizonte da análise e os parâmetros apresentados no modelo de Markov da comparação de eficácia entre *alfa-*alglicosidase** e cuidados suporte.



**Tabela 13. Custos estimados para um ano (um ciclo de Markov) para cada estado de saúde do modelo.**

Estados de saúde	Código	Procedimento	Valor unitário	Quantidade anual	Valor anual
<b>Cuidado suporte</b>					
Vivo sem ventilação	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 sem ventilação					<b>R\$ 424,96</b>
Ventilação	03.02.04.001-3	Atendimento fisioterapêutico em paciente com transtorno respiratório com complicações sistêmicas	R\$ 6,35	96	R\$ 609,60
	03.09.01.006-3	Nutrição enteral em pediatria	R\$ 18,00	365	R\$ 6.570,00
		Hospitalização valor médio AIH DATASUS	R\$ 114,54	10,8	R\$ 1.237,03
Custo Ventilação					<b>R\$ 8.416,63</b>
<b>Alfa-<i>alglicosidase</i></b>			R\$ 1.408,80	364	R\$ 512.803,20
Infusão	03.01.10.001-2	Administração de medicamentos na atenção especializada.	R\$ 0,63	26	R\$ 16,38
<b>Custo da medicação</b>					<b>R\$ 512.819,58</b>

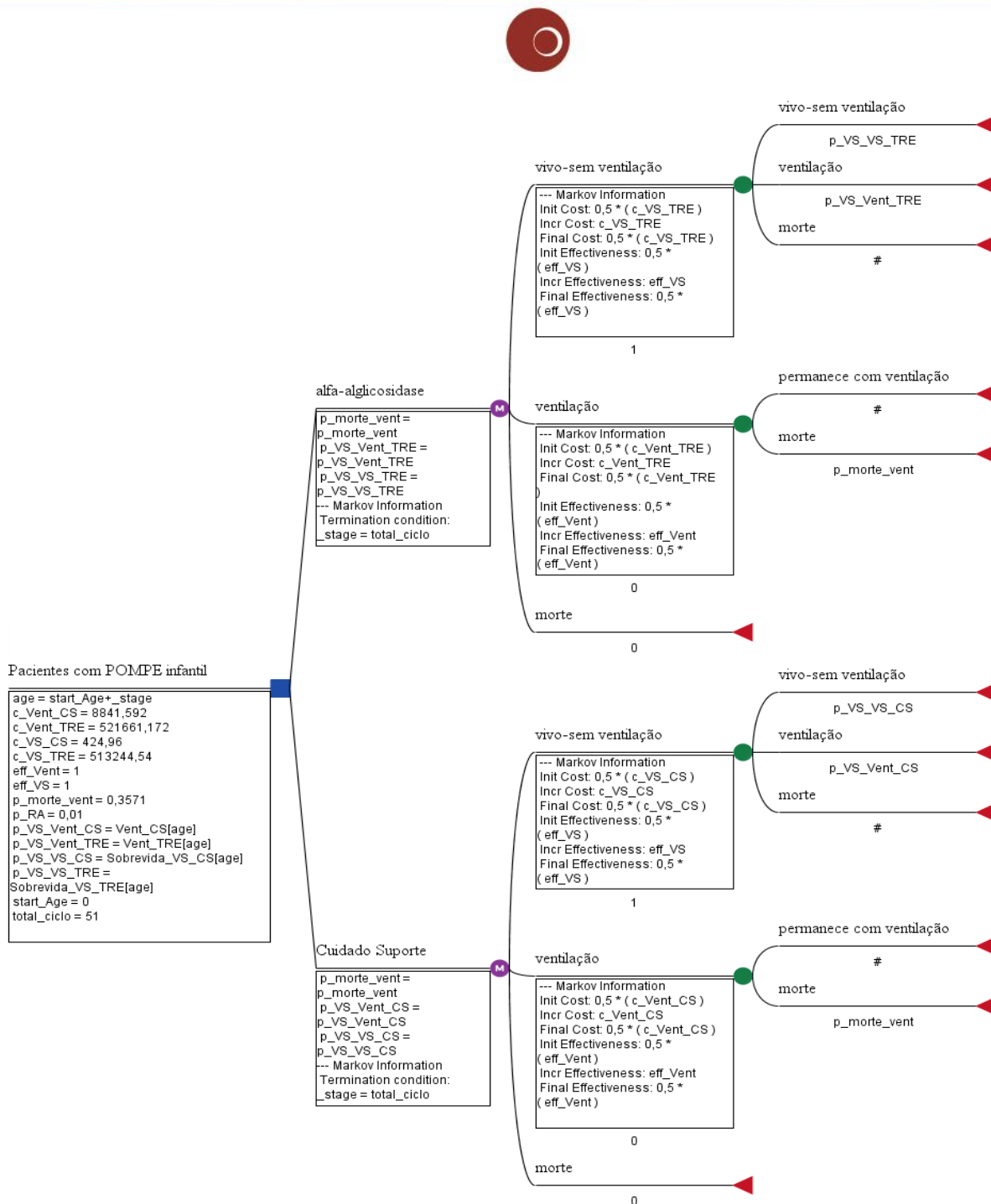


**Tabela 14. Descrição dos parâmetros necessários para alimentar o modelo de Markov no tratamento da doença de Pompe precoce.**

Variáveis	Descrição	Definição na Raiz
age	idade	start_Age+_stage
c_Vent_CS	Custos com ventilação suporte em pacientes sem TRE	R\$ 8.841,59
c_Vent_TRE	Custos com ventilação suporte e TRE	R\$ 521.661,17
c_VS_CS	Custos dos cuidados de suporte sem ventilação em pacientes tratados com TRE	R\$ 424,96
c_VS_TRE	Custos dos cuidados de suporte sem ventilação em pacientes tratados com TRE	R\$ 513.244,54
eff_Vent	Efetividade (ano de vida)	1
eff_VS	Efetividade (ano de vida)	1
p_morte_vent	Mortalidade com ventilação suporte	0,3571
p_VS_Vent_CS	Sobrevida em ventilação suporte sem TER	Vent_CS[age]
p_VS_Vent_TRE	Sobrevida em ventilação suporte em pacientes tratados com TER	Vent_TRE[age]
p_VS_VS_CS	Sobrevida livre de ventilação suporte sem TER	Sobrevida_VS_CS[age]
p_VS_VS_TRE	Sobrevida livre de ventilação suporte em pacientes tratados com TRE	Sobrevida_VS_TRE[age]
start_Age	Idade inicial	0
total_ciclo	Total de ciclos de Markov	51

TRE: terapia de reposição enzimática

A Figura 5 ilustra o modelo de Markov para os três estados de saúde definidos para o tratamento da DC precoce.



**Figura 5. Modelo de Markov para o tratamento da doença de Pompe precoce.**

Fonte: Elaboração própria

O uso de terapia de reposição enzimática, em comparação com os cuidados de suporte, está associado a um maior número de anos de vida sem ventilação (6,92), com um custo incremental de R\$ 3.549.777,37, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ R\$ 1.521.942,46 para cada ano de vida ganho livre de ventilação (Tabela 15).





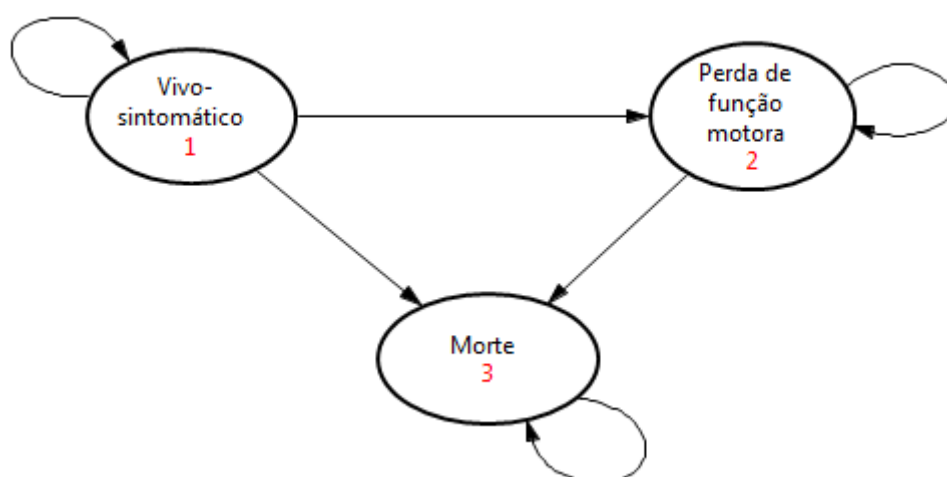
**Tabela 15. Análise de custo-efetividade da alfa-amilglicosidase comparada aos cuidados de suporte na DP precoce**

Estratégia	Custos	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
CS*	R\$ 25.519,01		4,59		
Alfa-amilglicosidase + CS	R\$ 3.575.296,38	R\$ 3.549.777,37	6,92	2,33	R\$ 1.521.942,46

\*CS: Cuidados de suporte

- **Análise de Custo-Efetividade para DP tardia**

O modelo de Markov para análise de custo-efetividade no tratamento da DP tardia foi construído com três estados de saúde: vivo – sintomático (estado 1), ou seja, paciente livre de ventilação e livre de uso de cadeira de rodas; perda de função motora (estado 2) e; morte (estado 3). No estágio de perda de função motora o indivíduo estaria em uso de cadeira de rodas e/ou ventilação mecânica invasiva ou não. As sequências de eventos possíveis de ocorrer foram consideradas iguais tanto para o braço avaliando a terapia de reposição enzimática quanto para os melhores cuidados, variando apenas as efetividades, custos e probabilidades de transição. O modelo assumiu que 100% da coorte de pacientes iniciou o modelo no estado de saúde “vivo - sintomático”, mantendo-se nesse estado ou transitando para os demais estados após o primeiro ciclo. O estado de saúde “morte” foi considerado o estado de absorção do modelo proposto. A figura 6 mostra uma representação gráfica do modelo de Markov e suas possíveis transições entre os estados de saúde, representados por setas.



**Figura 6. Modelo de Markov para a doença de Pompe tardia**

O tempo de cada ciclo foi de um ano e a correção de meio de ciclo foi aplicada conforme recomendação das Diretrizes metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (76).



### População alvo

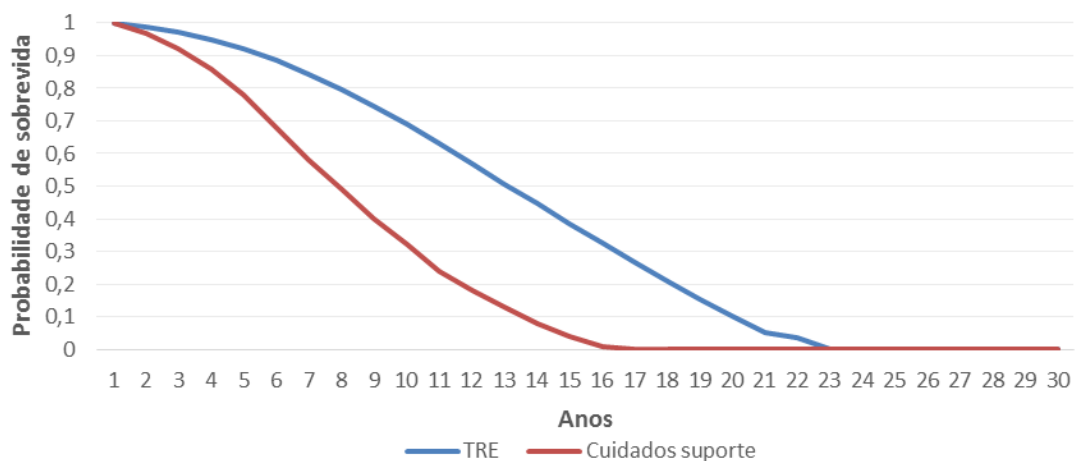
A população deste modelo consistiu em indivíduos adultos com DP tardio livres de ventilação mecânica e cadeira de rodas devido à perda de função motora.

### Horizonte da análise

O modelo foi desenvolvido com horizonte temporal de 30 anos, tempo no qual a maioria dos pacientes foram a óbito na projeção modelada.

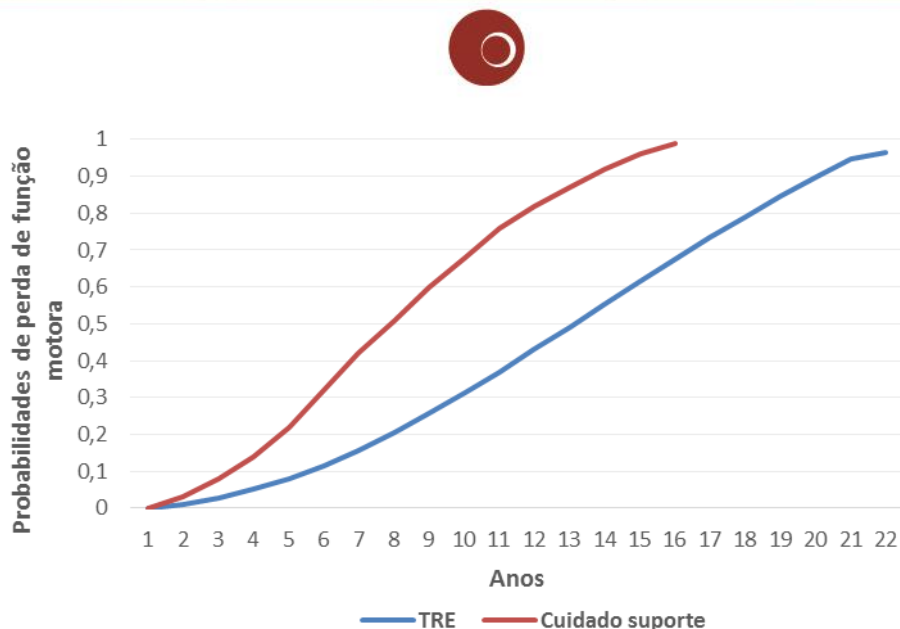
### Efetividades

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 obtidos a partir do estudo econômico de Kanters e colaboradores (74). Neste estudo os autores estimaram as probabilidades de sobrevida, sobrevida livres de cadeiras de rodas e suporte ventilatório a partir dos dados do estudo de Güngör e colaboradores (66) que avaliou o efeito da TRE na sobrevida em pacientes adultos com doença de Pompe. A partir dos dados de Kanters colaboradores (74) foi realizado uma estimativa paramétrica por distribuição de Weibull. As curvas de sobrevida projetadas para os grupos tratados e não tratados estão apresentadas na figura 7.



**Figura 7. Curvas de sobrevida para pacientes com DP tardia tratados com a terapia de reposição enzimática (TRE) e cuidados de suporte.**

As curvas de perda de função motora representada pelo uso de ventilação mecânica e cadeira de rodas para o tratamento com terapia de reposição enzimática e cuidados suportes estão mostradas abaixo:



**Figura 8. Curvas de perda de função motora para pacientes com DP tardia tratados com a terapia de reposição enzimática (TRE) e cuidado suporte.**

Os dados resultantes foram inseridos no modelo por meio de variáveis oriundas de tabelas.

### Custos

Os desfechos econômicos contemplados foram somente os custos diretos cobertos pelo sistema de saúde brasileiro. Custos indiretos e custos não médicos diretos não foram incluídos na análise. Os custos para o tratamento da DP tardia com melhor cuidado suporte foram extraídos da tabela de materiais especiais do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP). Os procedimentos para cada estado de saúde foram extraídos da literatura. Para o estado de saúde morte, não foram computados custos. No cálculo do custo de tratamento anual com alfa-glicosidase foi utilizado o custo unitário do medicamento referente à compra realizada pelo DLOG (67) e a posologia indicada em bula (70) somada aos custos do tratamento de suporte.

### Resultados

Foram calculados os desfechos e custos totais para um horizonte de tempo de um ano. A Tabelas 16 e 17 apresentam os custos totais durante todo o horizonte da análise e os parâmetros apresentados no modelo de Markov da comparação de eficácia entre alfa-glicosidase e cuidados suporte.



**Tabela 16. Custos estimados para um ano (um ciclo de Markov) para cada estado de saúde do modelo.**

Estados de saúde	Código	Procedimento	Valor unitário	Quantidade anual	Valor anual
<b>Cuidado suporte</b>					
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					<b>R\$ 424,96</b>
Ventilação	03.01.05.006-6	Instalação / manutenção de ventilação mecânica não invasiva domiciliar	R\$ 27,50	96	R\$ 330,00
	03.01.05.001-5	Acompanhamento e avaliação domiciliar de paciente 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	12	R\$ 609,60
		Hospitalização Valor médio AIH DATASUS	R\$ 114,54	96	R\$ 1.237,03
Custo ventilação					<b>R\$ 2.836,63</b>
Perda de Função motora	03.02.05.002-7	Atendimento fisioterapêutico nas alterações motoras	R\$ 4,67	240	<b>R\$ 1.120,80</b>
<b>Alfa-alglicosidase</b>			R\$ 1.408,80	702	R\$ 988.977,60
Infusão	03.01.10.001-2	Administração de medicamentos na atenção especializada.	R\$ 0,63	26	16,38
Custo da medicação					<b>R\$ 988.993,98</b>

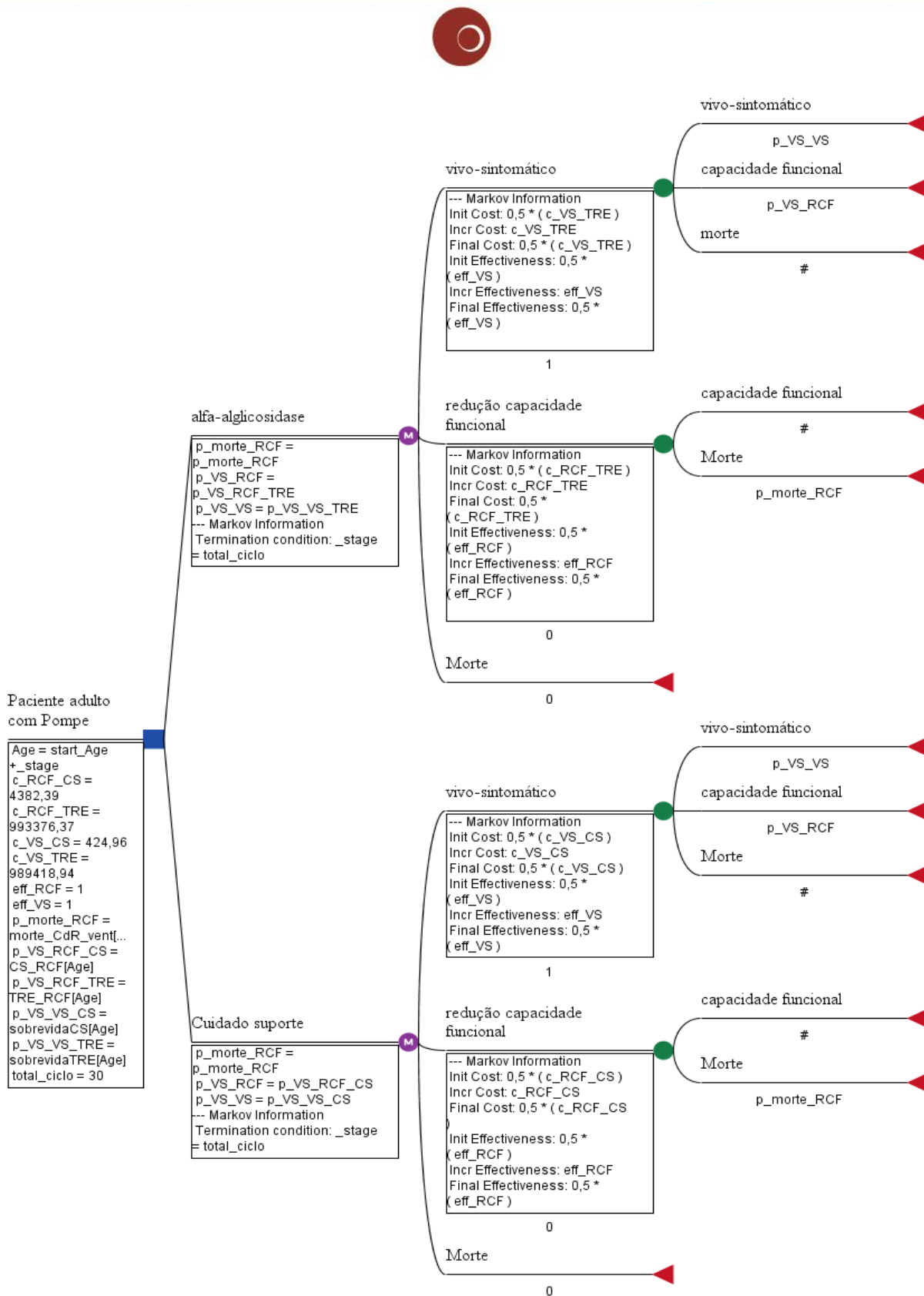


**Tabela 17. Descrição dos parâmetros necessários para alimentar o modelo de Markov para tratamento da doença de Pompe tardia.**

Variáveis	Descrição	Definição na Raiz
Age	idade	start_Age+_stage
c_RCF_CS	Custos da perda de função motora em pacientes sem TRE	R\$ 4.382,39
c_RCF_TRE	Custos da perda de função motora em pacientes tratados com TRE	R\$ 993.376,37
c_VS_CS	Custos dos cuidados de suporte sem TRE	R\$ 424,96
c_VS_TRE	Custos dos cuidados de suporte e TRE	R\$ 989.418,94
eff_RCF	Efetividade (ano de vida)	1
eff_VS	Efetividade (ano de vida)	1
p_morte_RCF	Mortalidade com perda de função motora	morte_CdR_vent[Age]
p_VS_RCF_CS	Perda de função motora em pacientes sem TRE	CS_RCF[Age]
p_VS_RCF_TRE	perda de função motora em pacientes tratados com TRE	TRE_RCF[Age]
p_VS_VS_CS	Sobrevida sem TRE	sobrevidaCS[Age]
p_VS_VS_TRE	Sobrevida de pacientes tratados com TRE	sobrevidaTRE[Age]
start_Age	Idade inicial	49
total_ciclo	total de ciclos de Markov	30

TRE: terapia de reposição enzimática

A Figura 9 ilustra o modelo de Markov para os três estados de saúde definidos para o tratamento da DP tardia.



**Figura 9. Modelo de Markov para o tratamento da doença de Pompe tardia.**

Fonte: Elaboração própria

O uso de TRE, em comparação com os cuidados de suporte, está associado a um maior número de AVG (10,46 AVG), com um custo incremental de R\$ 10.352.436,38, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 5.306.919,17 (Tabela 18).



**Tabela 18. Análise de custo-efetividade da alfa-amilglicosidase comparada aos cuidados de suporte na DP tardia**

Estratégia	Custos	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
CS*	R\$ 15.355,69		8,518		
Alfa-amilglicosidase + CS*	R\$ 10.367.792,07	R\$ 10.352.436,38	10,469	1,95074318	R\$ 5.306.919,17

\*CS: cuidados de suporte

### 6.6. Análise de Impacto Orçamentário

Com o objetivo de estimar os possíveis gastos públicos com a incorporação da alfa-amilglicosidase para TRE em pacientes com DP, o DGITS, Secretaria Executiva da CONITEC, elaborou um modelo de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde. O primeiro ano assumido para a incorporação foi 2020 e o horizonte temporal foi de cinco anos (2020 a 2024).

- **Busca de preços**

Para encontrar os preços praticados no Brasil para a alfa-amilglicosidase (50 mg, pó liofilizado para solução injetável) foram avaliados os preços de compras públicas relatadas nas bases do Banco de Preços em Saúde (BPS) e Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (67) e também o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) (68).

O menor preço unitário praticado no Brasil foi de R\$ 1408,80 em compra realizada pelo DLOG de 9.588 unidades de alfa-amilglicosidase (50 mg, pó liofilizado para solução injetável) no dia 13 de novembro de 2018 (67). Esse foi o custo unitário assumido em todos os cálculos da avaliação de impacto orçamentário.

Para comparar o custo unitário praticado no Brasil em relação ao mercado internacional para a alfa-amilglicosidase (50 mg, pó liofilizado para solução injetável), foi realizada uma busca pelos preços de compras relatadas nas páginas da internet de agências públicas federais de diferentes países (Tabela 19).

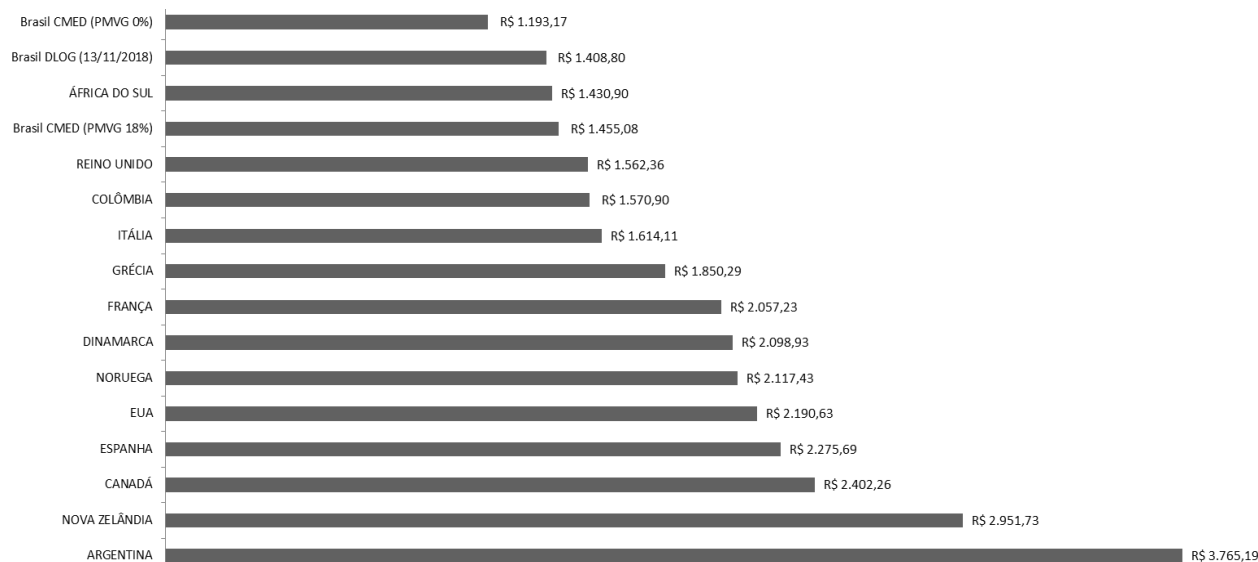


**Tabela 19. Países e sítios da Internet utilizados na busca de preços internacionais da alfa-  
agalsidase.**

País	Sítio na Internet
África do Sul	<a href="http://www.mpr.gov.za">www.mpr.gov.za</a>
Argentina	<a href="http://www.servicios.pami.org.ar">www.servicios.pami.org.ar</a>
Austrália	<a href="http://www.pbs.gov.au">www.pbs.gov.au</a>
Canadá	<a href="http://www.ramq.gouv.qc.ca">www.ramq.gouv.qc.ca</a>
Chile	<a href="http://www.cenabast.cl">www.cenabast.cl</a>
Colômbia	<a href="http://www.minsalud.gov.co">www.minsalud.gov.co</a>
Dinamarca	<a href="http://www.medicinpriser.dk">www.medicinpriser.dk</a>
Espanha	<a href="http://www.portalfarma.com">www.portalfarma.com</a> e <a href="http://www.msssi.gob.es">http://www.msssi.gob.es</a> ;
Estados Unidos	<a href="http://www.pbm.va.gov">www.pbm.va.gov</a>
França	<a href="http://www.codage.ext.cnamts.fr">www.codage.ext.cnamts.fr</a>
Grécia	<a href="http://www.virtualpharmacy.gr">www.virtualpharmacy.gr</a>
Itália	<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it">www.agenziafarmaco.gov.it</a>
Noruega	<a href="http://www.legemiddelverket.no">www.legemiddelverket.no</a>
Nova Zelândia	<a href="http://www.pharmac.govt.nz">www.pharmac.govt.nz</a>
Peru	<a href="http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe">observatorio.digemid.minsa.gob.pe</a>
Portugal	<a href="http://www.infarmed.pt">www.infarmed.pt</a>
Reino Unido	<a href="http://www.medicinedict.com">www.medicinedict.com</a>
Suécia	<a href="http://www.tlv.se">www.tlv.se</a>

A conversão da moeda de cada país para o Real (R\$) foi realizada pela taxa média do câmbio divulgada pelo Banco Central do Brasil no período de 60 dias úteis anteriores ao início da pesquisa de preços, que ocorreu em 28 de janeiro de 2019 (69).

A figura 10 elenca os preços praticados internacionalmente e no Brasil.



**Figura 10:** Preços praticados para compra de alfa-  
agalsidase (Myozyme®) no Brasil e no exterior.

As tributações sobre medicamentos variam em cada país, assim, para uma melhor comparação, foram incluídos na figura 10 o PMVG 0% e 18% praticados no Brasil. O menor





preço encontrado foi o PMVG 0% (Preço Máximo de Venda ao Governo considerando 0% da alíquota de ICMS) de R\$ 1.193,17, que só poderia ser considerado se houvesse aplicação do desconto CAP e convênio para isenção de ICMS, o que no momento não é o caso. O preço assumido em todos os cálculos de Impacto Orçamentário desse relatório foi referente à compra do DLOG em 13 de novembro de 2018 (R\$ 1.408,80), que representa o menor preço praticado em compras públicas.

Não foram encontrados os registros de preços praticados na Austrália, no Chile, na Colômbia, no Peru, em Portugal e na Suécia. Essa informação pode não estar disponível na página da busca na Internet ou o medicamento não está sendo comercializado no país.

- **Custo de tratamento com alfa-*glucosidase***

Para o cálculo do custo de tratamento anual por paciente foi utilizado o custo unitário do medicamento referente à compra do DLOG em 13 de novembro de 2018 (R\$ 1.408,80) e a posologia indicada em bula. A alfa-*glucosidase* (Myozyme®) deve ser administrada na dose de 20 mg/Kg de peso corporal a cada duas semanas por infusão EV, sendo cada frasco de 50 mg suficiente para 2,5 Kg de peso do paciente (70).

O presente PTC propõe a incorporação da alfa-*glucosidase* para TRE em pacientes com DP precoce e/ou DP tardia. 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 com menos de 12 meses, entre 12 meses e 18 anos e maiores de 18 anos de idade, segundo recomendação do grupo elaborador desse PTC. Os pesos médios dessas categorias de pacientes foram obtidos pelos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (71).

A tabela 20 apresenta os valores empregados no cálculo da estimativa de custo anual de tratamento de pacientes com DP nas três categorias. Posteriormente, esses valores serão empregados no cálculo de impacto orçamentário seguindo a proporção de pacientes em cada categoria.

**Tabela 20 - Dosagem e custo anual de tratamento por paciente**

	<12 meses	12 meses a 18 anos	>18 anos	Fonte
Peso médio (Kg)	9,5	35	65,8	IBGE
Quantidade de frascos por aplicação	4	14	27	Bula
Quant. anual de frascos por paciente	104	364	702	Bula
Custo de tratamento por paciente/ano	R\$ 146.515,20	R\$ 512.803,20	R\$ 988.977,60	Calculado



## População

A epidemiologia da DP no Brasil é incerta. Não há registros públicos nem estudos sobre a prevalência ou incidência da DP no país. Para determinar a população elegível ao tratamento com alfa-*glucosidase* na perspectiva do SUS foram consultadas algumas instituições que atuam diretamente com pacientes. São elas: Instituto Vidas Raras, organização não governamental sem fins lucrativos; Casa Hunter, organização não governamental sem fins lucrativos e a Rede DLD Brasil, do Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre.

As informações fornecidas pelo Instituto Vidas Raras são de que há, atualmente, 145 pessoas diagnosticadas e 125 em tratamento com a alfa-*glucosidase*. O número de indivíduos com DP não tem crescido nos últimos anos. Segundo esse instituto, deste quantitativo de indivíduos, 30% são diagnosticados ainda na fase infantil.

As informações fornecidas pela Casa Hunter são de que há, atualmente, 130 pacientes em tratamento com a alfa-*glucosidase*, sendo 30 a 40% diagnosticadas com idade inferior a 12 meses. Esta instituição ainda estima de 15 a 20 novos casos diagnosticados por ano.

Já a Rede DLD Brasil, do Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, estima que existam entre 150 a 200 pacientes no Brasil, sendo que aproximadamente 100 pacientes estão recebendo tratamento com alfa-*glucosidase* e 10% desses são da forma precoce da doença. Esta instituição ainda informou que tem realizado o diagnóstico de cerca de 10 novos casos por ano nos últimos anos.

As informações das instituições consultadas geraram as estimativas da população elegível ao tratamento com a TRE alfa-*glucosidase*, bem como as estimativas da proporção de pacientes com DP precoce e DP tardia no Brasil.

Para embasar os cálculos de impacto orçamentário foram desenhados três cenários abrangendo as informações das associações de pacientes Vidas Raras e Casa Hunter (Cenário 1), da Rede DLD Brasil (Cenário 2) e as informações coletadas na literatura (Cenário 3).

O **Cenário 1**, que considera as informações das associações de pacientes, estima uma população de 137 pacientes em 2018 e entrada de 17 novos pacientes por ano, sendo 33% relativos à DP precoce e 67% à DP tardia. Dentre os pacientes com DP tardia foi assumido que 20% tem 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) (71), de acordo com a proporção relatada no estudo de Kanters e colaboradores (2011) (72).



O **Cenário 2**, que considera as informações da Rede DLD Brasil, estima uma população de 175 pacientes em 2018 e entrada de 10 novos pacientes por ano, sendo 10% relativos à DP precoce e 90% à DP tardia. Dentre os pacientes com DP tardia foi assumido que 20% tem 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) (71), de acordo com a proporção relatada no estudo de Kanters e colaboradores (2011) (72).

O **Cenário 3**, que considera as informações coletadas na literatura disponível, estima uma população de 163 pacientes em 2018, referente à média de pacientes brasileiros relatadas pelas instituições consultadas. A entrada de novos pacientes foi embasada na incidência relatada na literatura de 1 para cada 138.000 nascidos vivos para DP precoce e de 1 para cada 57.000 nascidos vivos para DP tardia (73, 74) aplicadas aos dados coletados da estimativa do IBGE para os anos contemplados no horizonte temporal proposto (75). Dentre os pacientes com DP tardia foi assumido que 20% tem 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) (71), de acordo com a proporção relatada de acordo com a proporção relatada no estudo de Kanters e colaboradores (2011) (72). Foi aplicada a taxa de mortalidade de 29% a cada dois anos em pacientes com DP precoce (35).

A tabela 21 apresenta a estimativa da população brasileira a ser tratada por TRE com alfa-glicosidase, classificada por idades, em cada um dos três cenários propostos.

**Tabela 21. Estimativa da população com doença de Pompe no Brasil.**

Ano	Cenário 1				Cenário 2				Cenário 3						
	DP precoce		DP tardia		Total	DP precoce		DP tardia		Total	DP precoce		DP tardia		Total
	< 12 meses	12 meses a 18 anos	≥ 18 anos	< 12 meses		12 meses a 18 anos	≥ 18 anos	< 12 meses	12 meses a 18 anos		≥ 18 anos				
<b>2020</b>	56	23	92	<b>171</b>	20	35	140	<b>195</b>	75	35	140	<b>250</b>			
<b>2021</b>	62	25	101	<b>188</b>	21	37	148	<b>205</b>	90	41	163	<b>293</b>			
<b>2022</b>	68	27	110	<b>205</b>	22	39	155	<b>215</b>	109	46	184	<b>339</b>			
<b>2023</b>	73	30	119	<b>222</b>	23	41	162	<b>225</b>	125	51	205	<b>381</b>			
<b>2024</b>	79	32	128	<b>239</b>	24	42	169	<b>235</b>	140	56	225	<b>421</b>			

- **Impacto orçamentário**

Com base nas estimativas da população elegível ao tratamento com alfa-glicosidase (tabela 21) e o custo anual de tratamento por paciente (tabela 20) foi possível calcular qual é o Impacto Orçamentário Incremental nos três cenários propostos (tabela 22).

Foram computados apenas os gastos decorrentes da aquisição da alfa-glicosidase. Não foram descontados custos referentes a outro tratamento a ser substituído, pois



atualmente não existe nenhum medicamento incorporado no SUS para o tratamento da DP. Assumi-se, de forma conservadora, que 100% dos pacientes passarão a utilizar a alfa-  
alglicosidase fornecida pelo SUS após a sua incorporação desde o primeiro ano.

**Tabela 22. Estimativa do impacto orçamentário da incorporação da alfa-  
alglicosidase para tratamento da doença de Pompe precoce e tardia no Brasil.**

Ano	Cenário 1			Cenário 2			Cenário 3		
	DP precoce	DP tardia	Total	DP precoce	DP tardia	Total	DP precoce	DP tardia	Total
2020	R\$ 8.267.853	R\$ 102.396.103	<b>R\$ 110.663.956</b>	R\$ 2.857.046	R\$ 156.851.847	<b>R\$ 159.708.894</b>	R\$ 10.981.137	R\$ 156.875.461	<b>R\$ 167.856.598</b>
2021	R\$ 9.089.803	R\$ 112.575.833	<b>R\$ 121.665.636</b>	R\$ 3.003.562	R\$ 164.895.532	<b>R\$ 167.899.093</b>	R\$ 13.171.110	R\$ 181.691.686	<b>R\$ 194.862.795</b>
2022	R\$ 9.911.753	R\$ 122.755.563	<b>R\$ 132.667.316</b>	R\$ 3.150.077	R\$ 172.939.216	<b>R\$ 176.089.293</b>	R\$ 15.899.933	R\$ 205.755.818	<b>R\$ 221.655.751</b>
2023	R\$ 10.733.704	R\$ 132.935.292	<b>R\$ 143.668.996</b>	R\$ 3.296.592	R\$ 180.982.901	<b>R\$ 184.279.493</b>	R\$ 18.313.006	R\$ 228.997.159	<b>R\$ 247.310.164</b>
2024	R\$ 11.555.654	R\$ 143.115.022	<b>R\$ 154.670.676</b>	R\$ 3.443.107	R\$ 189.026.585	<b>R\$ 192.469.692</b>	R\$ 20.540.619	R\$ 251.382.889	<b>R\$ 271.923.509</b>
<b>Total 2020- 2024</b>	<b>R\$ 49.558.766</b>	<b>R\$ 613.777.813</b>	<b>R\$ 663.336.579</b>	<b>R\$ 15.750.384</b>	<b>R\$ 864.696.082</b>	<b>R\$ 880.446.466</b>	<b>R\$ 78.905.804</b>	<b>R\$ 1.024.703.013</b>	<b>R\$ 1.103.608.817</b>

A estimativa do **Cenário 1** é de que a incorporação da alfa-  
alglicosidase gere um impacto orçamentário no primeiro ano de aproximadamente R\$ 8,3 milhões para DP precoce, R\$ 102 milhões para DP tardia e de R\$ 111 milhões para ambas as formas da doença. Para o total de cinco anos após a incorporação é estimado um impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 49 milhões para DP precoce, R\$ 614 milhões para DP tardia e de R\$ 663 milhões para ambas as formas da doença.

A estimativa do **Cenário 2** é de que a incorporação da alfa-  
alglicosidase gere um impacto orçamentário no primeiro ano de aproximadamente R\$ 2,9 milhões para DP precoce, R\$ 157 milhões para DP tardia e de R\$ 160 milhões para ambas as formas da doença. Para o total de cinco anos após a incorporação é estimado um impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 16 milhões para DP precoce, R\$ 865 milhões para DP tardia e de R\$ 880 milhões para ambas as formas da doença.

A estimativa do **Cenário 3** é de que a incorporação da alfa-  
alglicosidase gere um impacto orçamentário no primeiro ano de aproximadamente R\$ 11 milhões para DP precoce, R\$ 157 milhões para DP tardia e de R\$ 168 milhões para ambas as formas da doença. Para o total de cinco anos após a incorporação é estimado um impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 79 milhões para DP precoce, R\$ 1,024 bilhões para DP tardia e de R\$ 1,1 bilhão para ambas as formas da doença.



## 6.7 Avaliação por outras agências de ATS

No Sistema de Informação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde (SISREBRATS) foi encontrada uma nota técnica, publicada em 2014, sobre as evidências científicas da alfa-*alglicosidase* na doença de Pompe, e o parecer demonstrou ganho de sobrevida com o uso da terapia para pacientes que apresentam a forma infantil da doença. Já com relação à forma tardia, a terapia de reposição enzimática parece não aumentar a sobrevida dos pacientes de forma significativa. O único estudo incluído que avaliou a sobrevida mostrou que em até nove anos de acompanhamento os pacientes tratados têm uma chance 59% menor de morrer. Em uma análise posterior os autores afirmaram que seriam necessários oito anos em TRE para se obter um ano a mais de vida. Dessa forma, a nota técnica concluiu que são necessários mais estudos e informações para auxiliar na formulação de recomendações sobre seu uso nos pacientes com a forma tardia da doença.

O sistema de saúde do Canadá indica a alfa-*alglicosidase* para o tratamento da doença de Pompe na forma infantil da doença por ter demonstrado aumento da sobrevida quando comparado a uma coorte histórica. O Scottish Medicines Consortium (SMC) avaliou a alfa-*alglicosidase* em 9 de fevereiro de 2007 e não recomendou a sua utilização nos pacientes com doença de Pompe.

## 6.8 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 localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com Doença de Pompe. Utilizaram-se os termos “*pompe disease*” e “*glycogen storage disease type II*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 2 a 4 inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com alfa-*alglicosidase*, tecnologia analisada neste relatório de recomendação.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).



Assim, no horizonte considerado nessa análise detectou-se uma tecnologia para o tratamento de pacientes com Doença de Pompe (Quadro 3).

**QUADRO 3. Medicamentos potenciais para o tratamento da Doença de Pompe.**

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para o tratamento da Doença de Pompe
Avalglicosidase alfa	Terapia de reposição enzimática	Intravenosa	Fase 3 recrutando	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA</u> Sem registro Designação de medicamento-órfão (2014) <u>FDA</u> Sem registro Designação de medicamento-órfão (2013)

**Fontes:** [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

**Atualizado em:** 22/03/2019.

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

Apontaram-se, ainda, dois esquemas terapêuticos em fase 2 de pesquisa clínica para a doença que combinam terapia de reposição enzimática a chaperonas: AT-GAA (ATB200 + AT2221) e AT-2220-ERT.

## 6.9 Implementação

Caso a alfa-*alglicosidase* para o tratamento da DP seja incorporada ao SUS, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com DP terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

## 6.10 Considerações gerais

A DP, nas suas duas formas de apresentação, é uma doença rara, grave e sem tratamento específico alternativo. A interpretação da evidência disponível deve levar esses fatos em consideração, como abaixo exposto.

Dada à existência de apenas um ECR duplo-cego (47), foram avaliados também ensaios clínicos abertos prospectivos avaliando desfechos relevantes e com tamanho amostral



igual ou superior a cinco, totalizando 36 estudos incluídos para ambas as formas da doença. Observa-se que os estudos incluíram pequeno número de pacientes, os quais, entretanto, possuíam idades (crianças, adolescentes e adultos) e manifestações fenotípicas variáveis (precoce e tardia).

Apenas uma RS com meta-análise, incluída neste PTC (27), conseguiu estimar que pacientes com DP tardia tratados com TRE possuíam uma taxa de mortalidade menor, em relação aqueles não tratados, utilizando dados de mortalidade provenientes dos estudos incluídos. É importante ressaltar que os resultados desse estudo devem ser interpretados com cautela, devido a limitações metodológicas descritas nas tabelas de descrição dos desfechos. A média de idade dos pacientes incluídos nessa meta-análise foi de 46 anos, com percentual de pacientes dependentes de ventilação entre 14 e 100%, considerada idade bastante precoce. A questão da intervenção precoce é de fundamental importância para a análise das evidências disponíveis, uma vez que os benefícios adicionais ou de maior magnitude podem não ter sido encontrados nos estudos pela inclusão de pacientes com doença já estabelecida.

Entre os desfechos avaliados para a forma precoce da DP, há evidência de benefício para tempo de ventilação mecânica e sobrevida, conforme Anexo 1. Ressalta-se, contudo, que a evidência de benefício é clara apenas para pacientes que iniciaram TRE até um ano de idade, sendo esta a população para a qual este tratamento deve ser indicado. Entre os desfechos avaliados para a forma tardia da DP, constatou-se benefício para capacidade funcional medida através da CVF, força e sobrevida/mortalidade, conforme Anexo 1.

A alfa-*alglicosidase* parece ser segura nas populações estudadas. Apesar de a ocorrência de EAs relacionados ao tratamento ou à infusão serem frequentes, são, na maioria dos casos, leves e facilmente tratáveis. O desenvolvimento de anticorpos IgG à alfa-*alglicosidase* também é frequente, porém, não parece estar relacionado com a presença ou não de EAs ou com o efeito do tratamento.

Frisa-se que a evidência em relação à segurança é moderada para a forma precoce e fraca para a forma tardia, mas, uma vez que estudos já apresentam tempo de seguimento importante, entende-se que este tratamento é seguro. Não existem estudos comprovando, por exemplo, a eficácia da fisioterapia como estratégia de tratamento único para estes pacientes.

As análises de custo-efetividade resultaram em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 1.521.942,46 por ano de vida livre de ventilação para o tratamento da DP precoce com alfa-*alglicosidase* mais cuidados de suporte em relação a somente cuidados de suporte e; uma RCEI de R\$ 5.306.919,17 por ano de vida ganho (AVG) no tratamento da DP



tardia com alfa-amilglicosidase mais cuidados de suporte em relação a somente cuidados de suporte.

Na análise de impacto orçamentário, estimativa dos gastos com a incorporação da alfa-amilglicosidase na perspectiva do SUS, dentro dos cenários propostos para o tratamento dos pacientes com DP precoce, variou de R\$ 2,87 milhões a R\$ 10,98 milhões no primeiro ano e entre R\$ 15,7 milhões e R\$ 78,9 milhões após transcorridos cinco anos. Para o tratamento dos pacientes com DP tardia, o impacto orçamentário variou de R\$ 102,4 milhões a R\$ 156,87 milhões no primeiro ano e entre R\$ 613,78 milhões e R\$ 1,02 bilhões após transcorridos cinco anos. Finalmente, para o tratamento de todos os pacientes com DP (precoce e tardia), o impacto orçamentário estimado variou de R\$ 110,66 milhões a R\$ 167,86 milhões no primeiro ano e entre R\$ 663,34 milhões e R\$ 1,1 bilhões após transcorridos cinco anos de incorporação no SUS.

Por fim, tão importante quanto à inclusão da alfa-amilglicosidase no SUS é realizar o diagnóstico precoce dos pacientes, ou seja, antes da necessidade de suporte ventilatório, a fim de possibilitar o início precoce da TRE e o aconselhamento genético.





## **7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

A CONITEC, em sua 76ª reunião ordinária, no dia 3 de abril de 2019, considerando o alto custo da terapia e o elevado impacto orçamentário, o Plenário da CONITEC recomendou de forma preliminar a incorporação da alfa-glicosidase para a forma precoce da doença de Pompe devido aos ganhos nos desfechos de tempo para início de ventilação mecânica e sobrevida.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

## **8. CONSULTA PÚBLICA**

A Consulta Pública nº 33 foi realizada entre os dias 05/06 e 24/06/2019. Foram recebidas 389 contribuições, sendo 61 pelo formulário técnico-científico e 328 pelo formulário de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

As características dos participantes foram quantificadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

### **8.1 Contribuições técnico-científicas**

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com cinco perguntas sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) as evidências clínicas, (3) a avaliação econômica, (4) o impacto orçamentário, e (5) outras contribuições além das citadas.



## Perfil dos participantes

O perfil dos participantes que realizaram contribuições técnico-científicas está descrito na tabela 23, bem como as características demográficas de todos os participantes na tabela 24.

**Tabela 23 – Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 33 de acordo com a origem.**

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	59 (97%)
Paciente	0
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	2
Profissional de saúde	56
Interessado no tema	1
Pessoa jurídica	2 (3%)

**Tabela 24 - Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 33 por meio do formulário técnico científico.**

Característica	Número absoluto (%)
<b>Sexo</b>	
Feminino	41 (69%)
Masculino	18 (31%)
<b>Cor ou Etnia</b>	
Amarelo	2 (3%)
Branco	45 (76%)
Indígena	1 (2%)
Pardo	10 (17%)
Preto	1 (2%)
<b>Faixa etária</b>	
Menor de 18 anos	0 (0%)
18 a 24 anos	3 (5%)
25 a 39 anos	23 (39%)
40 a 59 anos	25 (42%)
60 anos ou mais	8 (14%)
<b>Regiões brasileiras</b>	
Norte	1 (2%)
Nordeste	12 (20%)
Sul	20 (33%)
Sudeste	27 (44%)
Centro-oeste	1 (2%)



### **Recomendação preliminar da CONITEC**

Das 61 contribuições técnico-científicas recebidas, 32 concordaram totalmente com a recomendação preliminar da Conitec, 27 concordou parcialmente, um discordou parcialmente e um discordou totalmente.

As argumentações apresentadas que concordaram totalmente com a recomendação e fizeram algum comentário foram as seguintes, entre outras tantas com a mesma ideia:

*“...Os efeitos terapêuticos da alfa- $\alpha$ -glicosidase são muito impactantes no manejo da doença mudando significativamente para melhor a condição de vida dos pacientes e aumentando a sobrevida.”*

*“A alfa glicosidase é o único tratamento disponível para Doença de Pompe e deve ser disponibilizada para pacientes do SUS”*

*“É visível a melhora dos pacientes que estão recebendo a medicação”*

*“Pela experiência adquirida com o tratamento de dois pacientes que fazem a reposição da alfa- $\alpha$ -glicosidase e o seu acompanhamento que evidenciou melhora objetiva na qualidade de vida destes pacientes.”*

*“Já existem ensaios clínicos bem conduzidos comprovando a eficácia da TRE tanto para a forma precoce quanto para a forma tardia.”*

Algumas argumentações que concordaram parcialmente com a recomendação foram as seguintes, basicamente com a solicitação de uso da enzima na fase tardia da doença:

*“Devido à alfa gliocasidase ser a única medicação específica para a doença de Pompe e sabendo da gravidade da doença bem como da progressão sugiro que também seja incorporada para a forma adulta/tardia. Os pacientes relatam melhora da força e disposição para as atividades diárias. Infelizmente não ha um questionário de qualidade de vida específico para a doença de Pompe. Outra fator que deve ser levado em conta é que embora na forma tardia os sintomas apareçam mais tardiamente é sabido que precocemente esse pacientes tem outros sintomas mas que passam despercebidos ate ficarem graves. O diagnostico na forma tardia infelizmente é realizado tardiamente. Outra questão é a inclusão do teste na Triagem Neonatal que poderá ser incluindo e possibilitar o acompanhamento mais precoce dos pacientes e identificação do melhor momento para indicar a TRE na fase adulta.”*

*“O tratamento de reposição enzimática deve envolver os pacientes com diagnóstico da doença em qualquer faixa etária, haja vista que os benefícios do tratamento são inequívocos,*



*retardando a progressão da doença e melhorando qualidade de vida e sobrevida, também dos pacientes adultos.”*

*“Como ocorre uma melhora nos parâmetros de força, teste de caminhada, parâmetros ventilatórios e melhora na qualidade de vida, tal recomendação deve levar também o Pompe de início tardio e não apenas o < 12 meses.”*

*“Precisa ser estendido para toda infância e adolescência pois o diagnóstico é geralmente tardio, sendo assim as crianças perderiam a chance de Não evoluírem mal usando a medicação . As crianças começam a andar geralmente a partir de um ano de vida, então não se faz diagnóstico antes pela falta de suspeição.”*

*“O tratamento de reposição enzimática tem benefício não só na forma precoce da doença de Pompe, mas também na forma tardia.”*

### **Evidência Clínica**

Das 61 contribuições, 27 teceu comentários nos aspectos de evidências clínicas. Parte das contribuições menciona evidências do tratamento enzimático da doença de Pompe de início tardio. Tais argumentos podem ser representados pelas seguintes contribuições:

*“Estudo recente baseado nos dados do registro suíço de Pompe avaliou os desfechos clínicos em pacientes com Doença de Pompe de início tardio que, após terem iniciado terapia de reposição enzimática, tiveram uma interrupção temporária e, subsequentemente, retomaram a terapia. Observou-se que a interrupção da terapia nesses pacientes foi associada a uma deterioração de desfechos clínicos significativos, tais como qualidade de vida. Ainda assim, observou-se que esses pacientes puderam obter recuperação desses parâmetros ao longo de 3 anos após reinstituição da terapia de reposição enzimática.”*

*“Os estudos clínicos da alfa-glicosidase comprovaram claramente que a terapia de reposição enzimática modifica a história natural da doença, trazendo benefícios aos pacientes em parâmetros importantes como distância percorrida no teste decaminhada de 6 minutos, capacidade vital forçada entre outros. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, Bembi B, Servidei S, Pegoraro E, et al. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. Journal of neurology. 2012;259(5):952-8. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. The New England journal of medicine. 2010;362(15):1396-406. van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, Charrow J, Clemens PR, Hopkin RJ, et al. Open-label extension study following the Late-Onset*



*Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. Molecular genetics and metabolism. 2012;107(3):456-61*

Anexos:

Foram incluídos 16 artigos às contribuições deste formulário, sendo 3 para Doença de Pompe precoce, 10 para Doença de Pompe tardia e 1 para avaliação econômica, que serão comentados a seguir.

Doença de Pompe precoce:

- Kishnani *et al.*, 2006 – *Guideline* sem revisão sistemática para sua elaboração. Será utilizado para elaboração do PCDT.
- Van der Ploeg *et al.*, 2012 – Estudo observacional prospectivo que já havia sido incluído no PTC.
- Kishnani *et al.*, 2007 – Ensaio clínico prospectivo que já havia sido incluído no PTC.

Doença de Pompe tardia:

- Schoser *et al.*, 2017 – Revisão sistemática com meta-análise, já incluído no PTC.
- Van der Ploeg *et al.*, 2010 – Ensaio clínico randomizado, já incluído no PTC.
- Joanne, 2019 – Revisão sistemática, cujos estudos individuais estão incluídos no PTC.
- van der Meijden *et al.*, 2018 – Coorte prospectiva com outros desfechos que não os definidos *a priori* para o PTC, e por isto não estava incluído.
- Cupler *et al.*, 2012 – Consenso de especialistas, será incluído na elaboração do PCDT.
- Van der Ploeg *et al.*, 2017 – Revisão sistemática com consenso de especialistas que será incluído na elaboração do PCDT.
- Barba-Romero *et al.*, 2012 – Consenso de especialistas que será incluído na elaboração do PCDT.
- Witkowski *et al.*, 2018 – Coorte prospectiva, já incluído no PTC.
- MENA Pompe Working Group, 2015 – Consenso de especialistas que será incluído na elaboração do PCDT.
- Sheidegger *et al.*, 2018 – Revisão Coorte prospectiva, com 7 pacientes avaliados após a interrupção da TRE, publicado após a conclusão das buscas realizadas para este PTC, que demonstra o impacto negativo e potencialmente irreversível da suspensão da TRE com alfa-*alglicosidase*.



## Avaliação Econômica

Das 61 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 9 responderam sim para contribuir com aspectos relacionados à avaliação econômica. Alguns artigos publicados sobre avaliação econômica foram anexados, incluindo o estudo de Kanters *et al.*, 2017, intitulado **Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adult patients with Pompe disease**, e a revisão sistemática que o incluiu, intitulada **A Systematic Review of the Health Economics of Pompe Disease**, de Schoser *et al.*, 2019, sobre a ausência de custo-efetividade, mesmo com ganhos de sobrevida em virtude do alto custo do tratamento. Além desses, foi anexado um estudo de coorte longitudinal publicado em 2012 por Wyatt K *et al.*, intitulado **The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders**. Outro estudo sobre medicamentos órfãos também foi anexado, publicado em 2013 por Morel T *et al.* intitulado **Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries**.

Alguns argumentos também foram incluídos:

*“As avaliações econômicas para doenças raras são de baixa evidencia científica. Além disso, os pacientes doenças já recebem a medicação de forma judicializada e irão continuar recebendo visto que há fortes evidencias científicas a favor do uso da terapia de reposição enzimática. Não incorporar só irá trazer prejuízo aos pacientes e ao erario publico. Evidencia significa tratar SEMPRE”.*

*“Na nossa opinião, havendo uma diminuição nos preços da medicação após negociação, a questão do custo-benefício da mediação ficará equacionada. Lembrando que a medicação hoje é prescrita e liberada por via judicial com alto grau de aceitação pela Justiça da orientação médica. Lembrando que a medicação atual é a única disponível com eficácia comprovada.”*

*“Considero muito difícil e mesmo injusto aplicar para doenças genéticas ultra-raras, progressivas, multissistêmicas e de difícil manejo, como a enfermidade de Pompe o mesmo tipo de análise econômica utilizado para doenças mais frequente.”*

*“Nota-se que o impacto positivo e a melhora que Myozyme® proporciona sobre a carga da doença em pacientes com a doença de Pompe tardia deve ser levado em consideração, incluindo a redução de múltiplos custos diretos e indiretos que contribuem para a carga econômica da doença. Baseado nestas considerações, o reembolso de Myozyme® em mercados em todo o mundo reflete o entendimento que os pagadores têm sobre o valor de Myozyme®,*



*assim como a capacidade de Myozyme® em satisfazer a necessidade não atendida para esta doença rara.”*

*“...o impacto econômico que o tratamento pode fornecer em manter a pessoa economicamente ativa até o final de sua vida e sem depender de terceiros, estes também poderiam contribuir economicamente para o país ao não carregarem o peso de ser cuidador de alguém dependente de cadeira de rodas ou de ventilação não invasiva.”*

*“Utilização de risco compartilhado para extensão da cobertura para Pompe Tardio e análise do impacto orçamentário e eventual incorporação futura para essa categoria de pacientes.”*

### **Impacto Orçamentário**

Das 61 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 5 responderam sim para contribuir com aspectos relacionados ao impacto orçamentário, sendo basicamente as mesmas da avaliação econômica.

### **Contribuições além dos aspectos citados**

Das 61 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 2 responderam sim para contribuir com aspectos além dos citados. As contribuições avaliadas apresentaram os seguintes fundamentos:

*“Na nossa opinião a medicação deve ser incorporada a todos os doentes com doença Pompe sintomáticos, conforme consensos de vários países e regiões no mundo.”*

*“Como já descrito anteriormente, a Doença de Pompe, em sua forma adulta, leva a comprometimento da qualidade de vida e atividades diárias do paciente afetado. Conforme descrito nas evidências clínicas, segundo Gungor, o efeito da Terapia de Reposição Enzimática contribui com significativas melhoras na qualidade de vida dos pacientes com a Doença de Pompe, mesmo se houver apenas estabilização da progressão da doença, pois possibilita maior participação de atividades sociais e manutenção da realização de tarefas diárias. Referidos ganhos podem, segundo o autor, levar a significativa melhoria no fardo humanístico da doença. Bhengu L, Davidson A, du Toit P, Els C, Gerntholzt T, Govendrageloo K, et al. Diagnosis and management of Pompe disease. S Afr Med. 2014;104:273–4. Chien Y-H, Hwu W-L, Lee N-C. Pompe disease: early diagnosis and early treatment make a difference. Pediatr Neonatol. 2013;54:219–27. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, Rizopoulos D, Kanters TA, Wens SC, 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(2):253-*



60. Schoser B, Bilder DA, Dimmock D, Gupta D, James ES, Prasad S. The humanistic burden of Pompe disease: are there still unmet needs? A systematic review. *BMC Neurol.* 2017;17(1):202. Published 2017 Nov 22. doi:10.1186/s12883-017-0983-2.”

## 8.2. Contribuições sobre experiência ou opinião

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

Das 328 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, todas foram avaliadas. Do total, 170 concordaram totalmente com a recomendação preliminar da Conitec, 142 concordaram parcialmente, cinco discordaram parcialmente e 11 totalmente com a recomendação.

### Perfil dos participantes

Os participantes deste segmento se dividiram conforme a tabela 25. A grande maioria era do sexo feminino (72%), de raça branca (78%) e com idade entre 40 a 59 anos (43%). A maioria das contribuições veio do sudeste (61%).

**Tabela 25 – Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 33 de acordo com a origem.**

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Pessoa física	325 (99%)
Paciente	22 (6%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	122 (38%)
Profissional de saúde	97 (30%)
Interessado no tema	84 (26%)
Pessoa jurídica	3 (1%)

### Recomendação preliminar da CONITEC

Das 328 contribuições recebidas sobre opinião ou experiência com a tecnologia, 196 fizeram algum comentário em relação à recomendação, sendo a maior parte deles referente à





disponibilização da terapia de reposição enzimática também a pacientes com a forma tardia da doença. Alguns argumentos apresentados estão descritos, como segue:

*“Concordo parcialmente porque adultos e crianças se beneficiam do tratamento e merecem ter acesso ao medicamento.”*

*“A incorporação da Doença de Pompe deve contemplar os pacientes pediátricos e adultos e não apenas as crianças até 1 ano de idade. A maior parte dos pacientes tem um diagnóstico tardio com muito sofrimento até o diagnóstico e não seria justo que sabendo que existe um tratamento essa oportunidade fosse negada. A qualidade de vida desses pacientes sem tratamento é muito ruim. Não é uma doença frequente e TODOS os pacientes devem ter a possibilidade de serem tratados.”*

*“A publicação do Relatório prévio da Conitec indica a Terapia de Reposição Enzimática com Alfa-glicosidase ácida humana recombinante somente no grupo de pacientes menores de um ano de idade. Ao contrário do que ocorre em todo mundo. A indicação para início da Terapia de Reposição Enzimática ocorre em qualquer idade, tanto na forma precoce e na tardia. O início do tratamento tão logo seja efetuado, em qualquer faixa etária repercute diretamente na qualidade desses pacientes.”*

### **8.3 Proposta de risco compartilhado**

Após a realização da CP a empresa detentora do registro da alfa- $\alpha$ -glicosidase protocolou no Ministério da Saúde uma proposta de risco compartilhado para que a tecnologia fosse incorporada no SUS para todos os pacientes com Doença de Pompe (NUP/SEI 25000.132301/2019-41). A proposta foi apresentada detalhadamente aos membros da Conitec na 81ª reunião ordinária e, apesar de complexa, pode ser resumida em três itens:

- 1- *Fornecimento do medicamento sem ônus ao Ministério da Saúde para atendimento de todas as crianças diagnosticadas e já em tratamento até completarem os 5 (cinco) anos de vida com entrega das duas primeiras parcelas a estes pacientes diretamente no centro de infusão;*
- 2- *Definição do número máximo de pacientes por ano que receberão a tecnologia com o custeio por parte do Ministério da Saúde. Caso esse teto de pacientes seja ultrapassado, o fabricante se propõe a fornecer os frascos para o tratamento dos pacientes excedentes da data de entrada até o final de cada ano sem ônus ao Ministério da Saúde.*
- 3- *Coleta de evidências sobre o uso do medicamento em condições reais.*



Para o ajuste do cálculo do impacto orçamentário considerando os itens da proposta, a empresa considerou o novo preço de compras públicas do medicamento já praticado de R\$ 1.380,00 (50 mg pó liofilizado para solução injetável).

Quanto ao **item 1** da proposta, a empresa calculou que, além dos pacientes menores de 12 meses já estimados no presente relatório, seriam contemplados entre 3 a 4 pacientes entre 12 meses e 5 anos de idade em relação ao Cenário 1 da Avaliação de Impacto Orçamentário, e entre 4 a 7 em relação ao Cenário 3, de 2020 a 2024. O impacto orçamentário estimado para o SUS com a adoção do item 1 da proposta de risco compartilhado tendo como referência a população do Cenário 1 foi de aproximadamente R\$ 593 milhões após cinco anos de incorporação para DP precoce e tardia. Esse valor representa uma redução de 10,6% em relação a estimativa do impacto total do Cenário 1 (R\$ 663.336.579), conforme Tabela 22, ou de 8,7% quando aplicado o novo preço unitário também ao Cenário 1 (R\$ 649.776.036). Quando o mesmo racional é aplicado ao Cenário 3, estimou-se um impacto orçamentário para o SUS de aproximadamente R\$ 990 milhões após cinco anos de incorporação para DP precoce e tardia. Esse valor representa uma redução de 10,3% em relação à estimativa do impacto total do Cenário 3 (R\$ 1.103.608.817), conforme Tabela 22, ou de 8,4% quando aplicado o novo preço unitário também ao Cenário 3 (R\$ 1.081.047.819).

Quanto ao **item 2** da proposta, a empresa traçou um teto de pacientes a serem atendidos pelo SUS. Os pacientes acima de 5 anos de idade que passarem do teto proposto nos anos do horizonte temporal teriam seus tratamentos de TRE fornecido pela empresa, respeitando a ordem cronológica de entrada dos pacientes, ou seja, desde a data de início do tratamento até o final de cada ano. As informações do número de novos pacientes, tempo de tratamento restante e peso corporal do paciente seriam utilizados para conversão em quantitativo de frascos que seriam fornecidos sem ônus ao Ministério da Saúde no ano seguinte.

O número de pacientes anual proposto para esse teto foi de 171, 188, 215, 242 e 269, nos anos de 2020 a 2024, respectivamente. A justificativa desses números foi:

*“Esse teto proposto tem uma quantidade de pacientes equivalente à estimada no Cenário 1 (cenário com o menor número de pacientes), considerando um pequeno acréscimo de 10, 20 e 30 pacientes nos últimos anos, com o objetivo de descrever o possível aumento da sobrevida da população de pacientes uma vez disponibilizada a terapia, e considerando também que estes já teriam acesso ao tratamento nos primeiros anos da curva.”*



A empresa informou na proposta que atualmente existem 115 pacientes em tratamento para DP no Brasil. Considerando esse número, cabe ressaltar que seria necessário um crescimento de 49,5% no número de pacientes atuais (57 novos pacientes) no primeiro ano para se ultrapassar o teto proposto (171), possibilitando ao Ministério da Saúde usufruir do benefício referente ao item 2 da proposta no primeiro ano do horizonte temporal.

Com a utilização dos itens 1 e 2 da proposta, aplicados à estimativa da população do Cenário 3 do presente relatório, foi estimado pela empresa um impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 638 milhões após cinco anos de incorporação para DP precoce e tardia. Esse valor representa uma redução de 42,2% em relação à estimativa do impacto total do Cenário 3 (R\$ 1.103.608.817) ou de 41% quando aplicado o novo preço unitário também ao Cenário 3 (R\$ 1.081.047.819). Salientamos que o Cenário 3 utiliza uma estimativa epidemiológica para o cálculo do número de pacientes com DP no Brasil, podendo estar superestimado.

Quanto ao **item 3** da proposta, a empresa coloca à disposição do MS dados de seguimento do programa corporativo internacional de acompanhamento aos pacientes com doenças raras, que inclui a Doença de Pompe. Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, multicêntrico, internacional e voluntário, com dados coletados pelos médicos a partir de informações disponíveis em prontuário de pacientes que consentiram previamente (Número CONEP - CAAE: 02109812.6.1001.5269). A empresa também sugere ao MS que torne compulsória a inclusão dos dados dos pacientes no sistema.

Os membros do Plenário levantaram diversas considerações sobre a proposta, como:

- a previsibilidade dos recursos necessários para o tratamento dos pacientes com DP; o acesso rápido ao tratamento;
- a falta de clareza na transferência de responsabilidade de monitoramento de pacientes e financiamento de um projeto já em andamento e aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) que atualmente é de responsabilidade da empresa; a grande diferença de custo de tratamento entre pacientes precoces e tardios, fazendo com que o primeiro item da proposta não resulte em substancial economia ao Ministério da Saúde;
- dificilmente o teto de pacientes apresentado no item 2 da proposta será ultrapassado;
- o novo preço apresentado pela empresa que já é o praticado em compras públicas pela via da judicialização, não se tratando de desconto efetivo; o acesso aos dados



completos dos pacientes pela empresa; as condições de possibilidade de retirada do acordo pela empresa; dentre outras.

Também foi apresentada a manifestação da Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM) através de carta enviada à Conitec, a qual expõe a preocupação com o acesso a TRE com alfa-alglicosidase para Doença de Pompe no Brasil:

“(…) Considerando o número de pacientes excluídos da recomendação, apesar da eficácia comprovada do mesmo associada ao alto custo do medicamento, julgamos que *compartilhamento de risco* com a indústria farmacêutica uma forma de oferecer a pacientes brasileiros com esta doença rara, progressiva e fatal o acesso a terapia de reposição enzimática e consequentemente melhoria da qualidade de vida dos mesmos”.

#### **8.4 Avaliação global das contribuições**

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública foram levantadas questões sobre a utilização da TRE em pacientes com DP tardia. Os estudos incluídos na CP não trouxeram novas evidências de benefício no tratamento da DP tardia e a proposta de risco compartilhado submetida pela empresa, nas condições apresentadas, não apresentava elementos suficientes para justificá-la. Assim, o plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

### **9. RECOMENDAÇÃO FINAL**

Os membros da Conitec presentes na 81ª reunião ordinária, no dia 5 de setembro de 2019, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no SUS da alfa-alglicosidase para o tratamento da forma precoce da doença de Pompe, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 470/2019.



## 10. DECISÃO

### PORTARIA Nº 48, DE 16 DE OUTUBRO DE 2019

Torna pública a decisão de incorporar a alfa-*alglicosidase* para a forma precoce da doença de Pompe, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar a alfa-*alglicosidase* para a forma precoce da doença de Pompe, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

DENIZAR VIANNA ARAUJO



## 11. REFERÊNCIAS

1. Llerena JC, Horovitz DM, Marie SK, Porta G, Giugliani R, Rojas MV, et al. The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr*. 2009;155(4 Suppl):S47-56.
2. Levine JC, Kishnani PS, Chen YT, Herlong JR, Li JS. Cardiac remodeling after enzyme replacement therapy with acid alpha-glucosidase for infants with Pompe disease. *Pediatr Cardiol*. 2008;29(6):1033-42.
3. Slonim AE, Bulone L, Goldberg T, Minikes J, Slonim E, Galanko J, et al. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve*. 2007;35(1):70-7.
4. Geel TM, McLaughlin PM, de Leij LF, Ruiters MH, Niezen-Koning KE. Pompe disease: current state of treatment modalities and animal models. *Mol Genet Metab*. 2007;92(4):299-307.
5. Winchester B, Bali D, Bodamer OA, Caillaud C, Christensen E, Cooper A, et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab*. 2008;93(3):275-81.
6. Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, Gasperini S, Morandi L, et al. Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology*. 2008;71(23 Suppl 2):S4-11.
7. Human Gene Mutation Database: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>; [
8. Llerena Junior JC, Nascimento OJ, Oliveira AS, Dourado Junior ME, Marrone CD, Siqueira HH, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(2):166-76.
9. Marrone CD, Rodrigues T. Late-Onset Pompe Disease (Juvenile-Onset Form) with Elevated CK, Fatigue, and Muscular Pain After Exercise, Without Weakness. *J Neuromuscul Dis*. 2015;2(s1):S25.
10. Martins AM, Kerstenezky M, Linares A, Politei J, Kohan R, Ospina S, et al. Utility of rare disease registries in latin america. *JIMD Rep*. 2011;1:111-5.
11. Castilhos CD, Mezzalira J, Goldim MP, Daitx VV, Garcia CaS, Andrade CV, et al. Determination of the lysosomal hydrolase activity in blood collected on filter paper, an alternative to screen high risk populations. *Gene*. 2014;536(2):344-7.
12. Brand GD, Matos HC, Cruz GC, Fontes NoC, Buzzi M, Brum JM. Diagnosing lysosomal storage diseases in a Brazilian non-newborn population by tandem mass spectrometry. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(11):1469-73.
13. Müller KB, Rodrigues MD, Pereira VG, Martins AM, D'Almeida V. Reference values for lysosomal enzymes activities using dried blood spots samples - a Brazilian experience. *Diagn Pathol*. 2010;5:65.
14. Werneck LC, Lorenzoni PJ, Kay CS, Scola RH. Muscle biopsy in Pompe disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(5):284-9.
15. Bravo H, Neto EC, Schulte J, Pereira J, Filho CS, Bittencourt F, et al. Investigation of newborns with abnormal results in a newborn screening program for four lysosomal storage diseases in Brazil. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;12:92-7.



16. Grzesiuk AK, Shinjo SM, da Silva R, Machado M, Galera MF, Marie SK. Homozygotic intronic GAA mutation in three siblings with late-onset Pompe's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(2):194-7.
17. Kroos M, Pomponio RJ, van Vliet L, Palmer RE, Phipps M, Van der Helm R, et al. Update of the Pompe disease mutation database with 107 sequence variants and a format for severity rating. *Hum Mutat.* 2008;29(6):E13-26.
18. Sixel BS, Silva LD, Cavalcanti NC, Penque GM, Lisboa S, Horovitz DD, et al. Respiratory manifestations in late-onset Pompe disease: a case series conducted in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2017;43(1):54-9.
19. Terzis G, Krase A, Papadimas G, Papadopoulos C, Kavouras SA, Manta P. Effects of exercise training during infusion on late-onset Pompe disease patients receiving enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab.* 2012;107(4):669-73.
20. Silva RM, Mendes CS, Aranda CC, Curiati MA, Rand MH, Kyosen SO, et al. Effects of Exercise Training on Functional Capacity and Quality of Life in a Patient with Late-Onset Pompe Disease Receiving Enzyme Replacement Therapy. *J Neuromuscul Dis.* 2015;2(s1):S33.
21. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):380-2.
23. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
24. Chen M, Zhang L, Quan S. Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD011539.
25. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007;68(2):99-109.
26. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol.* 2013;260(4):951-9.
27. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2017;264(4):621-30.
28. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res.* 2009;66(3):329-35.
29. Chien YH, Lee NC, Chen CA, Tsai FJ, Tsai WH, Shieh JY, et al. Long-term prognosis of patients with infantile-onset Pompe disease diagnosed by newborn screening and treated since birth. *J Pediatr.* 2015;166(4):985-91.e1-2.
30. Chen CA, Chien YH, Hwu WL, Lee NC, Wang JK, Chen LR, et al. Left ventricular geometry, global function, and dyssynchrony in infants and children with pompe cardiomyopathy undergoing enzyme replacement therapy. *J Card Fail.* 2011;17(11):930-6.



31. Barker PC, Pasquali SK, Darty S, Ing RJ, Li JS, Kim RJ, et al. Use of cardiac magnetic resonance imaging to evaluate cardiac structure, function and fibrosis in children with infantile Pompe disease on enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab.* 2010;101(4):332-7.
32. Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC, Waterson J, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr.* 2006;149(1):89-97.
33. van Capelle CI, Poelman E, Frohn-Mulder IM, Koopman LP, van den Hout JMP, Régál L, et al. Cardiac outcome in classic infantile Pompe disease after 13 years of treatment with recombinant human acid alpha-glucosidase. *Int J Cardiol.* 2018;269:104-10.
34. van Gelder CM, Poelman E, Plug I, Hoogeveen-Westerveld M, van der Beek NAME, Reuser AJJ, et al. Effects of a higher dose of alglucosidase alfa on ventilator-free survival and motor outcome in classic infantile Pompe disease: an open-label single-center study. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(3):383-90.
35. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med.* 2009;11(3):210-9.
36. Chien YH, Lee NC, Thurberg BL, Chiang SC, Zhang XK, Keutzer J, et al. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics.* 2009;124(6):e1116-25.
37. Spiridigliozzi GA, Heller JH, Case LE, Jones HN, Kishnani PS. Early cognitive development in children with infantile Pompe disease. *Mol Genet Metab.* 2012;105(3):428-32.
38. Montagnese F, Barca E, Musumeci O, Mondello S, Migliorato A, Ciranni A, et al. Clinical and molecular aspects of 30 patients with late-onset Pompe disease (LOPD): unusual features and response to treatment. *J Neurol.* 2015;262(4):968-78.
39. van der Ploeg A, Carlier PG, Carlier RY, Kissel JT, Schoser B, Wenninger S, 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(1-2):115-23.
40. van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, Charrow J, Clemens PR, Hopkin RJ, et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):456-61.
41. Regnery C, Kornblum C, Hanisch F, Vielhaber S, Strigl-Pill N, Grunert B, 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(5):837-45.
42. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, Bembi B, Servidei S, Pegoraro E, 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(5):952-8.
43. Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Sakamoto C, Wakita M, Kobayashi Y, 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(2):301-10.





44. de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC, Karstens FP, Wokke JH, de Visser M, 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.* 2012;7:73.
45. van Capelle CI, van der Beek NA, Hagemans ML, Arts WF, Hop WC, Lee P, et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: a three-year open-label study. *Neuromuscul Disord.* 2010;20(12):775-82.
46. Ravaglia S, Pichiecchio A, Ponzio M, Danesino C, Saeidi Garaghani K, Poloni GU, et al. Changes in skeletal muscle qualities during enzyme replacement therapy in late-onset type II glycogenosis: temporal and spatial pattern of mass vs. strength response. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(6):737-45.
47. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1396-406.
48. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, 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(1):91-7.
49. Angelini C, Semplicini C, Tonin P, Filosto M, Pegoraro E, Sorarù G, et al. Progress in Enzyme Replacement Therapy in Glycogen Storage Disease Type II. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009;2(3):143-53.
50. Witkowski G, Konopko M, Rola R, Ługowska A, Ryglewicz D, Sienkiewicz-Jarosz H. Enzymatic replacement therapy in patients with late-onset Pompe disease - 6-Year follow up. *Neurol Neurochir Pol.* 2018;52(4):465-9.
51. Kuperus E, Kruijshaar ME, Wens SCA, de Vries JM, Favejee MM, van der Meijden JC, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: A 5-year prospective study. *Neurology.* 2017;89(23):2365-73.
52. Vianello A, Semplicini C, Paladini L, Concas A, Ravaglia S, Servidei S, et al. Enzyme replacement therapy improves respiratory outcomes in patients with late-onset type II glycogenosis and high ventilator dependency. *Lung.* 2013;191(5):537-44.
53. Ravaglia S, De Filippi P, Pichiecchio A, Ponzio M, Saeidi Garaghani K, Poloni GU, et al. Can genes influencing muscle function affect the therapeutic response to enzyme replacement therapy (ERT) in late-onset type II glycogenosis? *Mol Genet Metab.* 2012;107(1-2):104-10.
54. Bembi B, Pisa FE, Confalonieri M, Ciana G, Fiumara A, Parini R, et al. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(6):727-35.
55. Orlikowski D, Pellegrini N, Prigent H, Laforêt P, Carlier R, Carlier P, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2011;21(7):477-82.
56. Forsha D, Li JS, Smith PB, van der Ploeg AT, Kishnani P, Pasquali SK, et al. Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. *Genet Med.* 2011;13(7):625-31.



57. de Vries JM, Kuperus E, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Wens SC, Stok M, et al. Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med*. 2017;19(1):90-7.
58. Papadimas GK, Spengos K, Konstantinopoulou A, Vassilopoulou S, Vontzalidis A, Papadopoulos C, et al. Adult Pompe disease: clinical manifestations and outcome of the first Greek patients receiving enzyme replacement therapy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(4):303-7.
59. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, Rizopoulos D, Kanters TA, Wens SC, 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(2):253-60.
60. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006;148(5):671-6.
61. Plotkin SR, Davis SD, Robertson KA, Akshintala S, Allen J, Fisher MJ, et al. Sleep and pulmonary outcomes for clinical trials of airway plexiform neurofibromas in NF1. *Neurology*. 2016;87(7 Suppl 1):S13-20.
62. Laboratories ACoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
63. Puhan MA, Mador MJ, Held U, Goldstein R, Guyatt GH, Schünemann HJ. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(3):637-43.
64. Schrover R, Evans K, Giugliani R, Noble I, Bhattacharya K. Minimal clinically important difference for the 6-min walk test: literature review and application to Morquio A syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):78.
65. Anderson LJ, Henley W, Wyatt KM, Nikolaou V, Waldek S, Hughes DA, 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(6):945-52.
66. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, D'Agostino RB, Hagemans ML, van Doorn PA, 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*. 2013;8:49.
67. Brasil. Banco de Preços em Saúde (BPS) do Ministério da Saúde. Disponível em: <[www.bps.saude.gov.br](http://www.bps.saude.gov.br)>. Acesso em: 25 jan. 2019.
68. Brasil. ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Listas de preços de medicamentos: Preços de Medicamentos para Compras Públicas. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>>. Atualizada em 26/01/2018. Acesso em: 27 jan. 2018.
69. Brasil. Banco Central do Brasil. Atualizada em 09/02/2018. Disponível em: <<http://www.bcb.gov.br>>. Acesso em: 09 fev. 2018c.
70. Myozyme. Alfa-*glucosidase*. Pó Liofilizado para Solução Injetável. Responsável Técnico Bruna Belga Cathala. São Paulo-SP: Genzyme do Brasil Ltda, 2017. Bula de Remédio.



71. Brasil. IBGE. Sistema IBGE de Recuperação Automática - SIDRA. Tabela 2645- Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645#resultado>>. Acesso em: 20 jan. 2019.
72. Kanters TA, Hagemans ML, van der Beek NA, Rutten FF, van der Ploeg AT, Hakkaart L. Burden of illness of Pompe disease in patients only receiving supportive care. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(5):1045–1052. doi:10.1007/s10545-011-9320-x.
73. Ausems, M.G.E.M., Verbiest, J., Hermans, M.M.P., et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet.* 1999; 7(6):713–6.
74. Kanters, T.A., Van der Ploeg, A.T., Kruijshaar, M.E., et al. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adult patients with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):179.
75. Brasil. IBGE. Séries Históricas e Estatísticas. População e Demografia. Projeção da população: Nascimentos (POP317). Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para o Período 1980-2050 - Revisão 2008. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 26 jan. 2018.
76. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p. : il. ISBN 978-85-334-2182-0.
77. Güngör, Deniz et al. “Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study.” *Orphanet journal of rare diseases* vol. 8 49. 27 Mar. 2013, doi:10.1186/1750-1172-8-49.



## 12. ANEXO 1

### Qualidade Geral da Evidência para DP Precoce através do método GRADE

#### Alfa-amilglicosidase para Doença de Pompe Precoce

Avaliação da Qualidade da evidência							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade Geral da Evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Comparador	Com alglcosidase alfa		Risco com Placebo	Diferença de risco com alglcosidase alfa
<b>Presença de cardiomiopatia (seguimento: mediana 12,7 meses; avaliado com: Massa de VE (escore Z e g/m³))</b>											
18 (1 ECR)	grave a	não grave	grave b	grave c	viés de publicação altamente suspeito d	⊕○○○ MUITO BAIXA		18	não estimável	não combinado	não combinado
<b>Presença de cardiomiopatia (seguimento: mediana 36 meses; avaliado com: Massa de VE (escore Z e g/m³))</b>											
83 (9 estudos observacionais)	grave e	grave f	não grave	grave c	viés de publicação altamente suspeito associação muito forte d	⊕○○○ MUITO BAIXA	0	83	não estimável	não combinado	não combinado
<b>Função miocárdica (seguimento: mediana 12,7 meses; avaliado com: FE de VE; Escala de: 51 para 55)</b>											
18 (1 ECR)	grave e	não grave	grave b	não grave c	viés de publicação altamente suspeito d	⊕○○○ MUITO BAIXA	0	18	não estimável	não combinado	não combinado
<b>Função miocárdica (seguimento: mediana 27,6 meses; avaliado com: FE de VE)</b>											
35 (3 estudos observacionais)	grave f	não grave	grave b	grave c	viés de publicação altamente suspeito forte associação d	⊕○○○ MUITO BAIXA	0	35	não estimável	não combinado	não combinado
<b>Tempo para início de ventilação (seguimento: mediana 12,7 meses; avaliado com: Tempo)</b>											
18 (1 ECR)	muito grave a	não grave	não grave	grave g	viés de publicação altamente suspeito forte associação d	⊕○○○ MUITO BAIXA		18 participantes	não estimável	não combinado	não combinado
<b>Tempo para início de ventilação (seguimento: mediana 40 meses; avaliado com: tempo)</b>											
92 (5 non-randomised studies)	muito grave e	grave f	não grave	grave c	viés de publicação altamente suspeito forte associação d	⊕○○○ MUITO BAIXA	30 participantes	62 participantes	não estimável	<b>baixo</b>	
										não combinado	não combinado



## Alfa-glicosidase para Doença de Pompe Precoce

Avaliação da Qualidade da evidência							Sumário de Resultados				
-------------------------------------	--	--	--	--	--	--	-----------------------	--	--	--	--

### Sobrevida (seguimento: mediana 12,7 meses; avaliado com: Sobrevida)

18 (1 ECR)	muito grave e	não grave	não grave	grave g	viés de publicação altamente suspeito forte associação d	⊕○○○ MUITO BAIXA		18 participantes	não estimável	Baixo	
									não combinado	não combinado	

### Sobrevida (seguimento: mediana 38,2 meses; avaliado com: Sobrevida)

119 (5 non-randomised studies)	grave e	grave f	não grave	grave c	viés de publicação altamente suspeito forte associação d	⊕○○○ MUITO BAIXA	22 participantes	97 participantes	não estimável	Baixo	
									não combinado	não combinado	

### Desenvolvimento neuropsicomotor (seguimento: mediana 12,7 meses; avaliado com: MDI)

18 (1 ECR)	grave e	não grave	grave b	grave c	viés de publicação altamente suspeito d	⊕○○○ MUITO BAIXA		-/18	não estimável	não combinado	não combinado
---------------	---------	-----------	---------	---------	--	---------------------	--	------	---------------	---------------	---------------

### Desenvolvimento neuropsicomotor (seguimento: mediana 13 meses; avaliado com: MDI)

16 (1 estudo observacional)	não grave	não grave	não grave	grave c	viés de publicação altamente suspeito d	⊕○○○ MUITO BAIXA		-/16	não estimável	não combinado	não combinado
--------------------------------	-----------	-----------	-----------	---------	--	---------------------	--	------	---------------	---------------	---------------

### Segurança (seguimento: mediana 12,7 meses; avaliado com: presença de eventos adversos)

18 (1 ECR)	grave e	não grave	não grave	muito grave c,g	viés de publicação altamente suspeito gradiente de dose-resposta d	⊕○○○ MUITO BAIXA		-/18	não estimável	não combinado	não combinado
---------------	---------	-----------	-----------	-----------------	---	---------------------	--	------	---------------	---------------	---------------

### Segurança (seguimento: mediana 36 meses; avaliado com: presença de eventos adversos)

62 (5 estudos observacionais)	grave e	grave f	não grave	grave c	viés de publicação altamente suspeito gradiente de dose-resposta d	⊕○○○ MUITO BAIXA	-/0	-/62	não combinado	não combinado	não combinado
----------------------------------	---------	---------	-----------	---------	---	---------------------	-----	------	---------------	---------------	---------------

#### LEGENDA

- a. Estudo aberto
- b. Desfecho secundário
- c. Sem medida de efeito
- d. Estudos patrocinados pela indústria farmacêutica.
- e. Estudo aberto e sem grupo controle
- f. Heterogeneidade entre os estudos, sem controle de fatores de confusão
- g. Ausência de comparação com placebo



## Qualidade Geral da Evidência para DP Tardia através do método GRADE

### Alfa-amilglicosidase comparado a Placebo para Doença de Pompe Tardia

Avaliação da qualidade da evidência							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Comparador	Com alfa-amilglicosidase		Risco com Placebo	Diferença de risco com alfa-amilglicosidase
<b>Capacidade funcional (seguimento: mediana 33,4 meses; avaliado com: Walton Gardner Medwin Scale)</b>											
191 (6 estudos observacionais)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	viés de publicação altamente suspeito <sup>d</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA	6	185	não estimável	não combinado	não combinado
<b>Força em membros superiores (seguimento: mediana 19,5 meses; avaliado com: QMT)</b>											
90 (1 ECR)	grave <sup>e</sup>	não grave	grave <sup>f</sup>	não grave	viés de publicação altamente suspeito <sup>d</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA	30	60	não estimável	não combinado	não combinado
<b>Força em membros superiores (seguimento: mediana 24,5 meses; avaliado com: QMT, MRC e HHD)</b>											
325 (8 estudos observacionais)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito associação muito forte <sup>d</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA	0	325	não estimável	não combinado	não combinado
<b>Qualidade de Vida (seguimento: mediana 19,5 meses; avaliado com: SF-36)</b>											
90 (1 ECR)	grave <sup>e</sup>	não grave	grave <sup>f</sup>	não grave	viés de publicação altamente suspeito <sup>d</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA	30	60	não estimável	não combinado	não combinado
<b>Qualidade de Vida (seguimento: mediana 24 meses; avaliado com: SF-36)</b>											
277 (5 estudos observacionais)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito <sup>d</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA	0	277	não estimável	não combinado	não combinado
<b>Tempo em ventilação (seguimento: mediana 36 meses; avaliado com: tempo)</b>											
150 (4 estudos observacionais)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito forte associação <sup>d</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA	6	144	não estimável	não combinado	não combinado
<b>Segurança (seguimento: mediana 19,5 meses; avaliado com: presença de eventos adversos)</b>											
90 (1 ECR)	grave <sup>e</sup>	não grave	grave <sup>f</sup>	não grave	viés de publicação altamente suspeito <sup>d</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA	-/30	-/60	não estimável	não combinado	não combinado
<b>Segurança (seguimento: mediana 35 meses; avaliado com: presença de eventos adversos)</b>											
510 (12 estudos observacionais)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito <sup>d</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA	-/6	-/504	não combinado	não combinado	não combinado

#### LEGENDA

a. Sem randomização ou grupo controle ; b. Heterogeneidade entre os estudos, sem controle de fatores de confusão; c. Sem avaliação de medida de efeito; d. Estudos patrocinados pela indústria farmacêutica; e. Randomização inadequada; f. Desfecho secundário



## Qualidade geral da evidência para o desfecho sobrevida

Qualidade da evidência							Impacto	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
<b>Sobrevida</b>									
6	estudo observacional	muito grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	O estudo de Gungor et al., 2013, o qual foi o mais robusto dentre aqueles inseridos na meta-análise, mostrou um risco de morte reduzido em 59% para aqueles pacientes em uso de alfa-amilglucosidase em relação àqueles que não receberam a terapia (HR = 0,41 [IC95% 0,19; 0,87]). Os demais estudos, apresentam limitações importantes e podem ter levado a uma superestimação da medida sumária da meta-análise (HR = 0,21 [IC95% 0,11; 0,41]). Ademais, esses estudos não tinham comparadores o que pode ter enviesado a estimativa da meta-análise. Sendo assim, a estimativa mais confiável e de melhor qualidade de evidência mostra uma maior sobrevida associada àqueles pacientes que receberam alfa-amilglucosidase em relação à ausência de terapia.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

a. Apenas um dos estudos (Gungor *et al.*, 2013) apresentou dados de comparação entre um grupo em uso de alfa-amilglucosidase e outro sem uso. Os demais estudos são séries de caso com inadequações inerentes a esse tipo de desenho de estudo

b. Os estudos foram realizados em contextos diferentes e avaliam, às vezes, população adulta e pediátrica, de forma conjunta; em outros estudos foram analisados apenas adultos. Não houve tamanho amostral definido na maioria dos estudos e o desfecho sobrevida foi considerado como o não relato de morte nos casos de DP avaliados

c. Por mais que a meta-análise tenha realizado meta-regressão, para ajustar à estimativa sumária aos potenciais confundidores, houve conversão de dados para a densidade de incidência (pessoas-ano), mesmo não havendo a intenção de relatar desfechos de mortalidade pelos estudos, os quais foram meta-analisados por regressão de *Poisson*.