



**Alfa-*alglicosidase* (Myozyme[®]) para
tratamento da doença de Pompe de início tardio**

Parecer Técnico Científico

2020

Proposta para ampliação de uso da alfa-alglicosidase (Myozyme®) como terapia de reposição enzimática para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio.

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda., vem respeitosamente, através do presente Parecer Técnico Científico (PTC), solicitar junto à CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde) a ampliação de uso da alfa-alglicosidase (Myozyme) como terapia de reposição enzimática para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio.

Autores:

HTANALYZE Consultoria e Treinamento LTDA, sendo sua elaboração supervisionada pelo Dr. Maicon Falavigna

Revisado por:

Fernando Laredo, Erico Carmo e Bianca Marcondes

Declaração de conflito de interesses:

A HTAnalyze usufruiu de independência técnica na condução do Dossiê, incluindo revisão sistemática da literatura, avaliação econômica de saúde e avaliação do impacto orçamentário, aprovando a versão final submetida. A proposição de análise de custo-oportunidade, com custos de judicialização, partiu da HTAnalyze.

Todas as sugestões feitas pela área de farmacoeconomia da Sanofi foram discutidas previamente, cabendo a HTAnalyze seu aceite ou não. Em relação às proposições da demandante, foram realizadas em específico, de relevante: a) critérios do Life Saving Drugs Program (Austrália) e b) análise de sensibilidade com 70% de judicialização. Adicionalmente, a HTAnalyze solicitou dados do registo de Pompe para análise de impacto orçamentário, que foram fornecidos pela Sanofi.

SUMÁRIO EXECUTIVO

Tecnologia: Alfa-*alglicosidase* (Myozyme®)

Indicação: Terapia de reposição enzimática para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio (DPIT).

Demandante: Sanofi Genzyme

Contexto: A doença de Pompe é uma doença rara autossômica recessiva decorrente de mutações no gene GAA. Ocorre deficiência da atividade da enzima alfa-glicosidase ácida, levando a acúmulo de glicogênio em lisossomos; isso resulta em diversas implicações metabólicas, incluindo fraqueza muscular, deterioração da função respiratória e morte prematura. O tratamento farmacológico consiste na terapia de reposição enzimática (TRE), que degrada o glicogênio acumulado nos lisossomos. O uso de alfa-*alglicosidase* modifica o curso natural da doença, altera sua progressão e promove melhora do quadro clínico.

Perguntas: O uso de alfa-*alglicosidase* é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com doença de Pompe de início tardio (DPIT)? Qual é o impacto orçamentário com a ampliação de uso de alfa-*alglicosidase* para o tratamento de pacientes com doença de Pompe de início tardio considerando o uso de critérios de início e interrupção da terapia?

Evidências científicas: Revisão sistemática da literatura identificou 25 estudos reportados em 32 publicações. O tratamento com alfa-*alglicosidase* reduz a mortalidade na doença de Pompe de início tardio em 59% e pode ter um efeito positivo na qualidade de vida. Em relação a sintomas e capacidade funcional, o tratamento com alfa-*alglicosidase* aumenta a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e estabiliza a capacidade vital forçada; estudos observacionais reforçam esses achados (tempo de seguimento >12 meses).

População alvo: As diretrizes clínicas locais e internacionais usam critérios de início e interrupção da TRE para identificar os pacientes cujas características assemelham-se com as de aqueles considerados nos principais estudos que sustentam o uso da terapia. Como a doença de Pompe é uma doença rara e atualmente a alfa-*alglicosidase* é a única alternativa de tratamento farmacológico, existem algumas diferenças no nível de evidência exigido pelos grupos elaboradores de diretrizes para elaborar critérios de início e interrupção da TRE. O presente parecer técnico científico usa como referência os critérios do protocolo de doença de Pompe do governo australiano. Os critérios do protocolo de doença de Pompe do governo australiano são mais rigorosos e precisos na indicação e interrupção do tratamento com alfa-*alglicosidase* em comparação com outros consensos clínicos internacionais.

Considerou-se que o uso de critérios semelhantes no PCDT pode ser vantajoso num sistema das dimensões do SUS ao padronizar de maneira objetiva e precisa o paciente com DPIT que pode obter o maior benefício da TRE, considerando as evidências, assim como ser a base de uma previsibilidade e estabilidade orçamentária para o SUS.

Avaliação econômica: O preço proposto é de R\$ 1.131,60 por frasco-ampola de 50mg de alfa-*alglicosidase*. Foi realizado estudo de custo-efetividade, replicando o modelo previamente realizado pela CONITEC, conforme relatório número 481. O uso de alfa-*alglicosidase* esteve associado a ganho de 1,94 anos de vida em comparação com cuidados usuais, e razão de custo-efetividade incremental de R\$ 3.890.280 por ano de vida ganho. Em análise complementar, realizado a partir da adaptação de análise econômica disponível na literatura, o uso de alfa-*alglicosidase* esteve associado a ganho incremental de 2,88 anos de vida em comparação com cuidados usuais, resultando em razão de custo-efetividade incremental de R\$ 2.669.927 por ano de vida ganho.

Avaliação de impacto orçamentário: Usou-se a estimativa populacional de associações de pacientes considerada previamente pela CONITEC, consistindo em 188 pacientes com doença de Pompe em 2021, com incremento anual de 17 pacientes, dos quais 67% possuíam a forma tardia da doença. Num cenário com ampliação de uso da TRE para DPIT, o custo estimado com alfa-*alglicosidase* foi de R\$ 72,3 milhões em 2021 e de 357,6 milhões entre 2021 e 2025. Assumindo que, sem ampliação de uso, todos os pacientes com DPIT possuam acesso por judicialização, a ampliação de uso poderia gerar uma economia de R\$ 18,0 milhões em 2021 e de 176,2 milhões em cinco anos devido ao uso de critérios de início e interrupção da terapia que não são praticados no acesso via judicialização.

Conclusões: A alfa-*alglicosidase* é um tratamento atualmente disponível no SUS para os pacientes com doença de Pompe de início precoce e é efetiva e segura no tratamento da doença de Pompe de início tardio. A judicialização do tratamento representa uma carga importante para os pacientes e o SUS. A ampliação de uso da alfa-*alglicosidase* dentro de um PCDT que considera o uso de critérios de início e interrupção para os pacientes com doença de Pompe de início tardio ajudaria a que o paciente obtenha acesso oportuno ao tratamento e controlar a carga orçamentária ao SUS. O uso de critérios de início de interrupção do tratamento pode potencialmente gerar uma economia ao sistema conciliando o aparente conflito entre o acesso e a sustentabilidade do sistema.

LISTA DE SIGLAS

AIH	autorização de internação hospitalar
AIO	avaliação de impacto orçamentário
AVAQ	anos de vida ajustados pela qualidade
AVG	anos de vida ganho
C	controle
CADTH	<i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CS	cuidados de suporte
CVF	capacidade vital forçada
DM	diferença de médias
DP	desvio padrão
DPIT	Doença de Pompe de Início Tardio
E	exposição
ECR	ensaio clínico randomizado
FSS	<i>Fatigue Severity Scale</i>
GSGC	escore <i>Gait, Stairs, Gower, Chair</i>
HR	<i>hazard ratio</i>
I	intervenção
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
ICr 95%	intervalo de credibilidade de 95%
IMC	índice de massa corporal
IQR	intervalo interquartil (<i>interquartile range</i>)
MRC	<i>Medical Research Council</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NR	não reportado
O	desfechos (<i>outcome</i>)
P	população
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PEmáx	pressão expiratória máxima

PI _{máx}	pressão inspiratória máxima
QMFT	<i>Quick Motor Function Test</i>
R-PAct	<i>Rasch-built Pompe specific activity</i>
REBREPOM	Rede Brasileira de Estudos da Doença de Pompe
RCEI	razão de custo-efetividade incremental
RHS	<i>Rotherdam Handicap Scale</i>
RM	ressonância magnética
SF-36	<i>Study 36-Item Short Form Health Survey</i>
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TC6min	teste de caminhada de 6 minutos
TRE	terapia de reposição enzimática
WGM	escala de Walton Gardner Medwin

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de seleção de estudos.....	25
Figura 2: Mortalidade bruta em pacientes tratados com terapia de reposição enzimática	31
Figura 3: Variação na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos pré e pós tratamento com terapia de reposição enzimática.....	32
Figura 4: Variação na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos pré e pós tratamento com terapia de reposição enzimática, de acordo com tempo de seguimento	33
Figura 5: Variação no valor porcentual predito para capacidade vital forçada pré e pós tratamento com reposição enzimática	35
Figura 6: Variação no valor porcentual predito para capacidade vital forçada pré e pós tratamento com reposição enzimática	35
Figura 7: Resultados da metanálise de mortalidade da revisão sistemática de Schoser e colaboradores	58
Figura 8: Estrutura do modelo	65
Figura 9: Estrutura do modelo em TreeAge	66
Figura 10: Curvas de sobrevida para pacientes com doença de Pompe de início tardio tratados com alfa- <i>glucosidase</i> (TRE) e cuidados de suporte	67
Figura 11: Curvas de perda de função motora para pacientes com doença de Pompe de início tardio tratados com alfa- <i>glucosidase</i> (TRE) e cuidados de suporte	68
Figura 12: Estrutura do modelo 2 (análise suplementar).....	72
Figura 13: Sobrevida estimada pelo modelo 2 para o caso base	76
Figura 14: Sobrevida, de acordo com o modelo de Kanters e colaboradores.....	77
Figura 15: Estrutura do modelo 2 (TreeAge)	80
Figura 16: Diagrama de tornado - análise de sensibilidade determinística univariada (modelo 2)	83
Figura 17: Plano de custo-efetividade incremental (modelo 2)	84
Figura 18: Impacto orçamentário (2021-2025)	97
Figura 19: Impacto orçamentário – análise de sensibilidade (2021-2025)	98

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Preço proposto para ampliação de uso	15
Tabela 2: Questão de pesquisa estruturada no formato PICO	16
Tabela 3: Estratégia de busca completa, com número de registros identificados	18
Tabela 4: Protocolos de interesse identificados no portal <i>ClinicalTrials.gov</i>	23
Tabela 5: Principais características dos estudos incluídos	26
Tabela 6: Descrição da população e resultados de mortalidade do estudo de Gungor e colaboradores	29
Tabela 7: Resultados para teste de caminhada de 6 minutos no estudo LOTS.....	31
Tabela 8: Resultados para capacidade vital forçada (% do valor predito) no estudo LOTS	33
Tabela 9: Resultados para componente físico do SF-36 no estudo LOTS.....	36
Tabela 10: Risco de viés do estudo LOTS, de acordo com a ferramenta RoB 2.0	39
Tabela 11: Risco de viés do estudo de Gungor e colaboradores, de acordo com a ferramenta <i>Newcastle Ottawa Scale</i>	39
Tabela 12: Risco de viés de estudos não comparados, de acordo com a ferramenta JBI	40
Tabela 13: Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE.....	41
Tabela 14: Descrição qualitativa dos estudos incluídos	43
Tabela 15: Questão de pesquisa da revisão sistemática de Schoser e colaboradores, estruturada no formato PICO	57
Tabela 16: Avaliação do rigor metodológico da revisão sistemática de Schoser e colaboradores, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2	59
Tabela 17: Questão de pesquisa estruturada	62
Tabela 18: Comparação entre os resultados do modelo original e do modelo replicado	63
Tabela 19: Principais características do modelo.....	66
Tabela 20: Probabilidades de sobrevida e de perda de função motora em função da idade	68
Tabela 21: Custos estimados para um ano (um ciclo de Markov) para cada estado de saúde do modelo.	69
Tabela 22: Descrição dos parâmetros necessários para alimentar o modelo de Markov para tratamento da doença de Pompe tardia	70
Tabela 23: Análise de custo-efetividade da alfa-glicosidase comparada aos cuidados de suporte na doença de Pompe de início tardio.....	71
Tabela 24: Principais características do modelo 2 (análise suplementar).....	73
Tabela 25: Probabilidades anuais de mortalidade para a população geral brasileira e pacientes com doença de Pompe, com e sem terapia de reposição enzimática (modelo 2)	75
Tabela 26: Sumário dos parâmetros clínicos do modelo 2.....	78
Tabela 27: Sumário dos parâmetros de custo do modelo 2.....	80
Tabela 28: Resultados de custo-utilidade e de custo efetividade para o cenário principal (modelo 2).....	81
Tabela 29: Resultados de custo-utilidade e de custo efetividade para o caso-base, sem aplicar taxa de desconto (modelo 2)	81
Tabela 30: Análise de sensibilidade - custo-efetividade desconsiderando redução na mortalidade a partir do décimo ano de terapia, com taxa de desconto de 5% (modelo 2).....	82
Tabela 31: Parâmetros para análises de sensibilidade determinística univariada e probabilística (modelo 2).....	82
Tabela 32: Mediana e intervalos de credibilidade de 95% das estimativas da análise de sensibilidade probabilística (modelo 2)	83

Tabela 33: Comparação dos diferentes modelos de custo-efetividade no contexto do Sistema Único de Saúde	85
Tabela 34: Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da ampliação de uso de alfa- <i>glucosidase</i>	87
Tabela 35: Estimativa populacional para doença de Pompe (Brasil: 2018-2025)	90
Tabela 36: Estimativas populacionais	92
Tabela 37: População com doença de Pompe de início tardio - 12 meses a 18 anos	93
Tabela 38: População com doença de Pompe de início tardio - acima de 18 anos	93
Tabela 39: Custo do tratamento por paciente	94
Tabela 40: Estimativa de custo com pacientes com doença de Pompe de início tardio.....	96
Tabela 41: Impacto orçamentário (2021-2025).....	96
Tabela 42: Impacto orçamentário - análise de sensibilidade (2021-2025)	98
Tabela 43: Sumário das recomendações para o tratamento com terapia de reposição enzimática de acordo com a REBREPOM.....	103

SUMÁRIO

1.	DESCRIÇÃO DA PATOLOGIA	11
1.1.	<i>Características gerais</i>	11
1.2.	<i>Apresentação clínica</i>	11
1.3.	<i>Diagnóstico</i>	12
1.4.	<i>Tratamento</i>	12
1.5.	<i>Prognóstico</i>	13
1.6.	<i>Epidemiologia</i>	13
2.	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	14
2.1.	<i>Ficha técnica</i>	14
2.2.	<i>Preço proposto para ampliação de uso</i>	15
3.	REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.....	16
3.1.	<i>Objetivos</i>	16
3.2.	<i>Metodologia</i>	17
3.2.1.	<i>Estratégia de busca</i>	17
3.2.2.	<i>Seleção de estudos e extração de resultados</i>	21
3.2.3.	<i>Avaliação da qualidade da evidência</i>	22
3.2.4.	<i>Análise de dados</i>	22
3.3.	<i>Resultados</i>	22
3.3.1.	<i>Busca e seleção de estudos</i>	22
3.3.2.	<i>Desfechos clínicos</i>	29
3.3.3.	<i>Risco de viés dos estudos incluídos e qualidade da evidência</i>	37
3.3.4.	<i>Descrição qualitativa dos estudos incluídos</i>	43
3.3.5.	<i>Revisões sistemáticas identificadas na literatura</i>	56
3.4.	<i>Considerações sobre a revisão sistemática da literatura</i>	60
4.	AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE	62
4.1.	<i>Objetivos</i>	62
4.2.	<i>Modelo 1 – Replicação da análise CONITEC</i>	62
4.2.1.	<i>Validação da replicação da estrutura do modelo original</i>	62
4.2.2.	<i>População em estudo</i>	64
4.2.3.	<i>Intervenção proposta</i>	64
4.2.4.	<i>Comparadores</i>	64
4.2.5.	<i>Estrutura do modelo</i>	64
4.2.6.	<i>Parâmetros do modelo</i>	67

4.2.7.	Resultados	70
	4.3. Modelo 2 (análise suplementar)	71
4.3.1.	População em estudo	71
4.3.2.	Intervenção proposta	71
4.3.3.	Comparadores	71
4.3.4.	Estrutura do modelo	71
4.3.5.	Parâmetros do modelo	73
4.3.6.	Resultados principais	81
4.3.7.	Análise de sensibilidade	81
	4.4. Considerações sobre os modelos de custo-efetividade	84
5.	AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	86
	5.1. Objetivos	86
	5.2. Metodologia	86
5.2.1.	Descrição do modelo	88
5.2.2.	Parâmetros do modelo	88
	5.3. Resultados	96
5.3.1.	Análise do caso-base	96
5.3.2.	Análise de sensibilidade	98
6.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	99
	6.1. National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Inglaterra)	99
	6.2. Haute Autorité de Santé – HAS (França)	99
	6.3. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC e Life Saving Drugs Program (Austrália)	100
	6.4. Resumo das recomendações de outras agencias de ATS	102
7.	DIRETRIZES E PROTOCOLOS DE USO DISPONÍVEIS	103
	7.1. Rede Brasileira de Estudos da Doença de Pompe	103
	7.2. Consenso europeu	104
	7.3. Instituto Mexicano del Seguro Social	104
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	106
9.	REFERÊNCIAS	108
	APÊNDICE 1 - ARTIGOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA DO ARTIGO COMPLETO	122

1. Descrição da patologia

1.1. Características gerais

A doença de Pompe, também conhecida como glicogenose tipo II ou deficiência de maltase ácida, é uma doença rara multissistêmica causada por mutações autossômico recessivas no gene GAA, localizado no cromossomo 17, resultando na deficiência da atividade enzimática da enzima alfa glicosidase ácida (ou maltase ácida). O gene GAA possui alto pleomorfismo, com 289 variantes identificadas, sendo 197 confirmadas como patogênicas.

Indivíduos acometidos pela doença de Pompe não são capazes de degradar o glicogênio que está armazenado nos lisossomos, causando acúmulo de glicogênio no músculo e em outros tecidos, levando a disfunções orgânicas. Dano muscular irreversível ocorre com a ruptura da membrana lisossomal (pelo acúmulo de glicogênio), ação de enzimas autofágicas e formação de vacúolos que interferem com a arquitetura das fibras.¹⁻⁶

A doença pode apresentar grande variabilidade fenotípica, de acordo com a atividade enzimática residual. Algumas mutações associam-se à ausência de atividade enzimática e são classificadas como doença de Pompe de início precoce. Várias combinações com alelos resultam em alguma atividade enzimática, e causam uma doença com início mais tardio (a partir de um ano de idade) e com progressão mais lenta (doença de Pompe de início tardio).³

1.2. Apresentação clínica

A doença de Pompe de início tardio pode ter início em qualquer idade após a infância; a apresentação dos sintomas é mais heterogênea e dotada de melhor prognóstico do que na forma infantil. Geralmente se apresenta com fraqueza muscular, sonolência, dispneia e crises de insuficiência respiratória, que podem interferir nas atividades diárias normais. A insuficiência respiratória pode estar associada com apneia obstrutiva durante o sono, e as buscas por tratamentos específicos não são eficazes. Pacientes sem história de doença cardíaca podem apresentar dispneia devido à insuficiência respiratória aguda, limitações progressivas ou intolerância ao realizar uma atividade física. O quadro ainda pode ser agravado por infecções no trato respiratório. A progressão é lenta, com os pacientes

usualmente desenvolvendo complicações relacionadas a fraqueza muscular, levando à necessidade de cadeira de rodas. Falência ou complicações respiratórias são as causas mais comuns de morte.⁷

1.3. Diagnóstico

Suspeita diagnóstica é feita por história clínica e exame físico. Enzimas musculares, como creatina quinase, podem estar elevadas, assim como transaminases. Exames adicionais incluem raio-X de tórax (cardiomegalia), eletrocardiograma (distúrbios da condução), ecocardiografia (cardiomiopatia hipertrófica), eletromiografia (miopatia) e testes de função pulmonar. Biópsia muscular pode demonstrar acúmulo anormal de glicogênio na histologia.⁸⁻¹³

O diagnóstico pode ser confirmado através da avaliação da atividade da GAA, demonstrando atividade enzimática inferior a 40% do normal, ou então, através da avaliação de mutações do gene GAA.⁸⁻¹³

1.4. Tratamento

O tratamento específico consiste na terapia de reposição enzimática, com infusão intravenosa de alfa-*glucosidase* 20mg/kg a cada duas semanas. O tratamento deve ser iniciado precocemente, de forma a reduzir a progressão de doenças e lesões musculares irreversíveis causadas pela doença.^{13,14} Não há outras terapias específicas para a doença de Pompe. Detalhes da efetividade do tratamento são apresentados na seção de evidências científicas do presente documento.

O manejo das complicações demanda atenção multidisciplinar. Fisioterapia envolve avaliação para o risco de quedas, avaliação do equilíbrio, exercício aeróbico submáximo, alongamento, técnicas de conservação de energia e uso de bengalas, andadores e outros dispositivos para auxiliar na mobilidade, além de fisioterapia respiratória e suporte respiratório (invasivo ou não invasivo).^{1,15} Do ponto de vista nutricional é importante aportar uma dieta nutricionalmente adequada, hiperproteica (20-25%), com apropriadas vitaminas e minerais. Suplementação com vitamina D, cálcio e uso de bifosfonados pode ser necessário, uma vez que a condição está associada a osteoporose.^{1,8}

1.5. Prognóstico

Pacientes com doença de Pompe de início tardio apresentam progressão lenta da doença, com o paciente podendo ter sobrevida, em média, de uma a duas décadas após o diagnóstico. A doença possui progressão mais rápida em pacientes jovens. Contudo há importante impacto na qualidade de vida, com os pacientes ficando dependentes de cadeira de rodas devido a fraqueza nos membros inferiores. A morte geralmente se dá devido à falência ou complicações respiratórias.^{16,17}

1.6. Epidemiologia

A incidência global da doença de Pompe é estimada em 1/40.000 recém-nascidos sendo de 1/138.000 para a forma precoce e de 1/57.000 para a forma tardia.⁸⁻¹⁰

No Brasil, não existem dados na literatura que permitam estimar a prevalência e incidência da doença de Pompe. No relatório número 481 da Conitec (Alfa-*glucosidase* como terapia de reposição enzimática na doença de Pompe), há a estimativa do número de casos de acordo com associações de pacientes e da rede DLD Brasil, referentes ao ano de 2018:¹⁸

- De acordo com o Instituto Vidas Raras, atualmente há 145 pacientes diagnosticados, dos quais 30% possuem doença de Pompe de início precoce, e a instituição afirma que o número de pacientes com doença de Pompe não tem crescido nos últimos anos.
- De acordo com a Casa Hunter, no Brasil há 130 pacientes em tratamento com *alfa-*glucosidase**, sendo 30 a 40% diagnosticados com idade inferior a 12 meses. Esta instituição ainda estima de 15 a 20 novos casos sejam diagnosticados por ano.
- A Rede DLD Brasil, do Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, estima que existam entre 150 e 200 pacientes no Brasil, sendo aproximadamente 90% com doença de Pompe de início tardio. A rede afirmou que vem realizando o diagnóstico de aproximadamente 10 novos casos por ano.

2. Descrição da tecnologia

2.1. Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio ativo: alfa-*l*glicosidase

Nome comercial: MYOZYME®

Fabricante: Genzyme Ireland Limited - Waterford, Irlanda (Importado por: Genzyme do Brasil Ltda)

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

Indicação aprovada na Anvisa: uso prolongado, como terapia de reposição enzimática (TRE) para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado da doença de Pompe (deficiência da alfa *l*glicosidase ácida).

Mecanismo de ação: consiste no fornecimento da enzima alfa-*l*glicosidase ácida àqueles pacientes com deficiência na sua produção.

Posologia e forma de administração: o regime de dosagem recomendado de MYOZYME é 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.

Contraindicações: o medicamento é contraindicado a pacientes que já demonstraram hipersensibilidade grave (reação anafilática) à alfa-*l*glicosidase ou a qualquer um dos componentes do medicamento. Nesses casos, os riscos e os benefícios da continuidade do tratamento deverão ser cuidadosamente avaliados pelo médico.

Cobertura: o medicamento já está incorporado no SUS para o tratamento de doença de Pompe de início precoce.

2.2. Preço proposto para ampliação de uso

A Tabela 1 apresenta o preço proposto para incorporação e o preço máximo de venda ao governo de acordo com a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Tabela 1: Preço proposto para ampliação de uso

Apresentação	Preço proposto para a incorporação*
MYOZYME® 50mg pó liofilizado para solução injetável	R\$ 1.131,60

* Preço proposto prevê isenção tributária. De acordo com CMED, 3 junho 2020, o PMVG 0% é de R\$ 1.245,92.
Fonte: elaboração própria.

3. Revisão sistemática da literatura

Nesta seção são apresentadas as evidências para benefício e riscos procedente de estudos clínicos, randomizados ou observacionais, para a terapia de reposição enzimática no tratamento da doença de Pompe. O objetivo desse estudo é avaliar a efetividade e a segurança da alfa-*glucosidase* no tratamento de pacientes com a doença de Pompe de início tardio.

Nesse contexto, por se tratar de uma doença rara, é importante apresentar informações relacionadas a estudos observacionais e registros de vida real, que colaboram de forma complementar e sequencial às informações geradas pelos ensaios clínicos randomizados (ECR).¹⁹ O racional para a inclusão de estudos com menor rigor metodológico é proporcionar à CONITEC o maior corpo de evidência disponível, de forma a apoiar a tomada de decisão.

3.1. Objetivos

O objetivo dessa revisão sistemática foi avaliar a efetividade e a segurança da alfa-*glucosidase* no tratamento de pacientes com a doença de Pompe de início tardio.

A questão de pesquisa estruturada no formato PICO (população, intervenção, comparador e desfecho) é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2: Questão de pesquisa estruturada no formato PICO

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

CVF: capacidade vital forçada; ECR: ensaio clínico randomizado; TC6min: teste de caminhada de 6 minutos; TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: elaboração própria.

3.2. Metodologia

A metodologia utilizada foi a de revisão sistemática da literatura, seguindo padrões metodológicos estabelecidos pelas diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde, além de padrões metodológicos recomendados pela Colaboração Cochrane, pelo *PRISMA Statement* e pelo *GRADE working group*.²⁰⁻²³ Adicionalmente, como a evidência é composta em grande parcela por séries de casos, foram utilizados os princípios de desenvolvimento de revisão sistemática para séries de casos do *Joanna Briggs Institute*.²⁴ Foi desenvolvido protocolo da revisão sistemática após a execução de buscas preliminares, previamente à execução da busca final e ao processo de seleção e de extração de dados. A seguir, são apresentados detalhes da estratégia de busca, seleção de estudos, extração de dados e análise de resultados.

3.2.1. Estratégia de busca

A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: Medline (via PubMed), Embase, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) e LILACS. A busca foi executada em 05 de abril de 2020.

Foi utilizada estratégia de busca com maximização de sensibilidade, incluindo apenas termos relacionados à população e às intervenções, como *Pompe disease*, *glycogen storage disease type II*, *GAA deficiency*, *alglicosidase* e *enzyme replacement therapy*. Termos relacionados a desfechos não foram incluídos na estratégia de busca. Não foram aplicadas restrições de data ou status de publicação, sendo selecionado também estudos publicados como resumos. As estratégias completas para cada base de dados, assim como o número de registros identificados, são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: Estratégia de busca completa, com número de registros identificados

Base	Identificação	Estratégia	Hits
MEDLINE (PubMed)	#1 Doença de Pompe	"Glycogen Storage Disease Type II" [MeSH] OR "Acid Maltase Deficiency Disease" OR "Deficiency Disease, Acid Maltase" OR "Deficiency Disease, Lysosomal alpha-1,4-Glucosidase" OR "GAA Deficiency" OR "Deficiencies, GAA" OR "Deficiency, GAA" OR "GAA Deficiencies" OR "Generalized Glycogenosis" OR "Generalized Glycogenoses" OR "Glycogenoses, Generalized" OR "Glycogenosis, Generalized" OR "Glycogen Storage Disease II" OR "Glycogen Storage Disease Type 2" OR "Glycogenosis 2" OR "Glycogenosis Type II" OR "Type II, Glycogenosis" OR "Type IIs, Glycogenosis" OR "GSD II" OR "Lysosomal alpha-1,4-Glucosidase Deficiency Disease" OR "Lysosomal alpha 1,4 Glucosidase Deficiency Disease" OR "Pompe Disease" OR "Disease, Pompe" OR "Pompe's Disease" OR "Disease, Pompe's" OR "Pompes Disease" OR "Deficiency of Alpha-Glucosidase" OR "Alpha-Glucosidase Deficiencies" OR "Alpha-Glucosidase Deficiency" OR "Deficiency of Alpha Glucosidase" OR "GSD2" OR "GSD2s" OR "Acid Alpha-Glucosidase Deficiency" OR "Acid Alpha Glucosidase Deficiency" OR "Acid Alpha-Glucosidase Deficiencies" OR "Alpha-Glucosidase Deficiencies, Acid" OR "Alpha-Glucosidase Deficiency, Acid" OR "Deficiencies, Acid Alpha-Glucosidase" OR "Deficiency, Acid Alpha-Glucosidase" OR "Glycogen Storage Disease Type II, Juvenile" OR "Juvenile Glycogen Storage Disease Type II" OR "Glycogen Storage Disease Type II, Infantile" OR "Infantile Glycogen Storage Disease Type II" OR "Acid Maltase Deficiency" OR "Acid Maltase Deficiencies" OR "Deficiencies, Acid Maltase" OR "Deficiency, Acid Maltase" OR "Maltase Deficiencies, Acid" OR "Alpha-1,4-Glucosidase Deficiency" OR "Alpha 1,4 Glucosidase Deficiency" OR "Alpha-1,4-Glucosidase Deficiencies" OR "Deficiencies, Alpha-1,4-Glucosidase" OR "Deficiency, Alpha-1,4-Glucosidase" OR "Adult Glycogen Storage Disease Type II" OR "Glycogen Storage Disease Type II, Adult" OR "acid alpha-glucosidase" OR "GAA protein"))	3.050
	#2 Terapia	alpha-Glucosidases[MeSH] OR "alpha Glucosidases" OR "Maltases" OR "alpha-Glucosidase" OR "alpha Glucosidase" OR "Maltase-Glucoamylase" OR "Maltase Glucoamylase" OR "Lysosomal alpha-Glucosidase" OR "Lysosomal alpha Glucosidase" OR "alpha-Glucosidase, Lysosomal" OR "Acid Maltase" OR "Neutral alpha-Glucosidase" OR "Neutral alpha Glucosidase" OR "alpha-Glucosidase, Neutral" OR "Neutral Maltase" OR alglicosidase OR myozyme OR lumizyme OR "Enzyme replacement therapy"[MeSH] OR "Enzyme Replacement Therapies" OR "Replacement Therapies, Enzyme" OR "Replacement Therapy, Enzyme" OR "Therapies, Enzyme Replacement" OR "Therapy, Enzyme Replacement" OR "ERT"	18.650
	#3 Delineamentos	(((((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))) OR ("Observational Study" [Publication Type] OR "Observational Study" OR "Observational Studies as Topic"[Mesh:noexp] OR "Cohort Studies"[Mesh:noexp] OR "Cohort Studies" OR "Cohort Study" OR "Cohort Analysis" OR "Historical Cohort Study" OR "Prospective Studies"[Mesh:noexp] OR "Prospective Studies" OR "Prospective Study" OR "Retrospective Studies"[Mesh:noexp] OR "Retrospective Studies" OR "Retrospective Study" OR "Case-Control Studies"[Mesh:noexp] OR "Case-Control Studies" OR "Case-Control Study" OR "Case Control Studies" OR "Case Control Study" OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh:noexp] OR "Cross-Sectional Studies" OR "Cross-Sectional Study" OR "Cross Sectional Analysis" OR "Cross Sectional Analyses" OR "Cross Sectional Studies" OR "Controlled Before-After	9.662.481

	Studies"[Mesh:noexp] OR "Controlled Before-After Studies" OR "Case study" OR "Case series")) OR ((meta analysis[Publication Type] OR meta analysis[Title/Abstract] OR meta analysis[MeSH Terms] OR review[Publication Type] OR search*[Title/Abstract])) OR ((economics[Subheading:noexp] OR cost[Title/Abstract] OR health care costs[MeSH:noexp] OR "costs and cost analysis"[MeSH Term] OR cost effective*[Title/Abstract] OR cost*[Title/Abstract] OR cost benefit analys*[Title/Abstract] OR cost-benefit analysis[MeSH Term]))))		
	#4 Combinação	#1 AND #2 AND #3 768	
Embase	#1 Doença de Pompe	'pompe disease'/exp OR 'pompe disease' OR 'cardiomuscular glycogenosis'/exp OR 'cardiomuscular glycogenosis' OR 'diffuse glycogenosis'/exp OR 'diffuse glycogenosis' OR 'disease, pompe'/exp OR 'disease, pompe' OR 'glucan 1, 4 alpha glucosidase deficiency syndrome'/exp OR 'glucan 1, 4 alpha glucosidase deficiency syndrome' OR 'glycogen storage disease type 2'/exp OR 'glycogen storage disease type 2' OR 'glycogen storage disease type ii'/exp OR 'glycogen storage disease type ii' OR 'glycogen storage disease, generalised'/exp OR 'glycogen storage disease, generalised' OR 'glycogen storage disease, generalized'/exp OR 'glycogen storage disease, generalized' OR 'glycogenose ii'/exp OR 'glycogenose ii' OR 'glycogenesis 2'/exp OR 'glycogenesis 2' OR 'glycogenesis ii'/exp OR 'glycogenesis ii' OR 'glycogenesis type 2'/exp OR 'glycogenesis type 2' OR 'glycogenesis type ii'/exp OR 'glycogenesis type ii' OR 'mckusick 23230'/exp OR 'mckusick 23230' OR 'pompe glycogenosis'/exp OR 'pompe glycogenosis' OR '1, 4 alpha d glucan glucohydrolase'/exp OR '1, 4 alpha d glucan glucohydrolase' OR 'acid alpha 1, 4 glucosidase'/exp OR 'acid alpha 1, 4 glucosidase' OR 'acid alpha glucosidase'/exp OR 'acid alpha glucosidase' OR 'acid amyloglucosidase'/exp OR 'acid amyloglucosidase' OR 'acid glycohydrolase'/exp OR 'acid glycohydrolase' OR 'acid maltase'/exp OR 'acid maltase' OR 'alpha 1, 4 glucosidase'/exp OR 'alpha 1, 4 glucosidase' OR 'alpha amyloglucosidase'/exp OR 'alpha amyloglucosidase' OR 'amylo 1, 4 glucosidase'/exp OR 'amylo 1, 4 glucosidase' OR 'amylo alpha 1, 4 alpha 1, 6 glucosidase'/exp OR 'amylo alpha 1, 4 alpha 1, 6 glucosidase' OR 'amyloglucosidase'/exp OR 'amyloglucosidase' OR 'amyloglycosidase'/exp OR 'amyloglycosidase' OR 'e.c. 3.2.1.3'/exp OR 'e.c. 3.2.1.3' OR 'exo 1, 4 alpha d glucosidase'/exp OR 'exo 1, 4 alpha d glucosidase' OR 'exo 1, 4 alpha glucosidase'/exp OR 'exo 1, 4 alpha glucosidase' OR 'gamma amylase'/exp OR 'gamma amylase' OR 'glucan 1, 4-alpha-glucosidase'/exp OR 'glucan 1, 4-alpha-glucosidase' OR 'glucan 1,4 alpha glucosidase'/exp OR 'glucan 1,4 alpha glucosidase' OR 'gluco amylase'/exp OR 'gluco amylase' OR 'glucoamylase'/exp OR 'glucoamylase' OR 'glucoamylase 1'/exp OR 'glucoamylase 1' OR 'glycoamylase'/exp OR 'glycoamylase' OR 'lysosomal alpha glucosidase'/exp OR 'lysosomal alpha glucosidase' OR 'maltase, acid'/exp OR 'maltase, acid'	8.266
	#2 Terapia	'alglicosidase alfa'/exp OR 'alglicosidase alfa' OR 'alglicosidase alpha'/exp OR 'alglicosidase alpha' OR 'avalglicosidase alfa'/exp OR 'avalglicosidase alfa' OR 'avalglicosidase alpha'/exp OR 'avalglicosidase alpha' OR 'bmn 701'/exp OR 'bmn 701' OR 'bmn701'/exp OR 'bmn701' OR 'lumizyme'/exp OR 'lumizyme' OR 'myozyme'/exp OR 'myozyme' OR 'pompase'/exp OR 'pompase' OR 'recombinant acid alpha glucosidase'/exp OR 'recombinant acid alpha glucosidase' OR 'recombinant acid maltase'/exp OR 'recombinant acid maltase' OR 'recombinant glucan 1,4 alpha glucosidase'/exp OR 'recombinant glucan 1,4 alpha glucosidase' OR 'recombinant human acid alpha glucosidase'/exp OR 'recombinant human acid alpha glucosidase' OR 'reveglucosidase alfa'/exp OR 'reveglucosidase alfa' OR 'reveglucosidase alpha'/exp OR 'reveglucosidase alpha' OR 'zc 701'/exp OR 'zc 701' OR 'zc701'/exp OR 'zc701' OR 'enzyme replacement'/exp OR 'enzyme replacement' OR 'enzyme replacement therapy'/exp OR 'enzyme replacement therapy' OR 'ert'	15.129

	#3 Delineamentos	random*:ab,ti OR ((clinical NEXT/1 trial*):de,ab,ti) OR 'health care quality'/exp OR ((((((cohort AND 'analysis'/exp OR longitudinal) AND 'study'/exp OR prospective) AND 'study'/exp OR follow) AND up OR cohort\$:de,ab,ti OR case) AND control AND 'study'/exp OR (case\$:de,ab,ti AND control\$:de,ab,ti) OR case) AND 'study'/exp) OR (case\$:de,ab,ti AND series:de,ab,ti) OR 'observational study'/exp OR 'non experimental studies' OR 'non experimental study' OR 'nonexperimental studies' OR 'nonexperimental study' OR 'observation studies' OR 'observation study' OR 'observational studies' OR 'observational studies as topic' OR 'observational study' OR 'observational study as topic' OR 'meta analys' OR search:ab,ti OR review:it OR 'cost effectiveness analysis':lnk OR randomized:de,ab,ti OR economic:de,ab,ti	7.996.933
	#4 Combinação	#1 AND #2 AND #3	885
Cochrane CENTRAL	#1 Doença de Pompe	MeSH descriptor: [Glycogen Storage Disease Type II] explode all trees	30
	#2	"pompe disease"	82
	#3	"glycogenosis type II"	1
	#4	"acid alpha-glucosidase"	29
	#5	"GAA Deficiency"	3
	#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	87
	#7 Terapia	MeSH descriptor: [alpha-Glucosidases] explode all trees	26
	#8	alglicosidase	46
	#9	MeSH descriptor: [Enzyme Replacement Therapy] explode all trees	66
	#10	ERT	983
	#11	Myozyme	13
	#12	Lumizyme	2
	#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1.078
	#14 Combinação	#6 AND #13	58
LILACS	#1 Doença de Pompe	glycogen storage disease type II OR enfermedad de depósito de glucógeno tipo II OR glucogenosis tipo II OR pompe disease OR enfermedad de Pompe OR doença de pompe OR acid alpha-glucosidase OR maltasa ácida	64
	#2 Terapia	alglicosidase OR alglucosidasa OR myozyme OR lumizyme OR enzyme replacement therapy	33
	#3 Combinação	#1 AND #2	6

Fonte: elaboração própria.

Adicionalmente, foram revisadas as listas de referências de estudos incluídos e de revisões sistemáticas identificadas. Também foi realizada busca no portal *ClinicalTrials.gov*, com estratégia de busca ampla, incluindo apenas termos relacionados à condição de interesse, para identificar estudos não identificados nas buscas anteriores e estudos em condução.

3.2.2. Seleção de estudos e extração de resultados

Os resultados das estratégias de buscas das bases independentes foram compilados através de gerenciador de referência, e então procedeu-se com a remoção de duplicatas.

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases: primeiramente, os títulos e resumos das referências foram avaliados para identificar estudos potencialmente elegíveis. Após, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, as referências potencialmente relevantes foram avaliadas por meio da leitura do texto completo. Foram considerados estudos que satisfizessem os seguintes critérios:

- População: indivíduos com doença de Pompe de início tardio;
- Intervenção: TRE com alfa-*glucosidase*;
- Tipos de estudos: (a) ECR (incluindo estudos de fase II, independentemente do tamanho amostral); (b) estudos observacionais, estudos de vida real, e estudos de intervenção não comparados (séries de caso / “*single-arm studies*”) com pelo menos 30 pacientes;
- Idioma: artigos publicados em inglês, português, espanhol ou italiano.

Os estudos foram incluídos independentemente do tempo de seguimento. Não foi feita restrição quanto ao tipo de publicação, sendo incluídos estudos publicados em forma completa e também em formato de resumos de congressos, desde que não consistissem em dados duplicados.

Revisões sistemáticas não consistem em estudos com dados primários; contudo as revisões identificadas foram descritas de forma aos revisores do presente dossiê poderem contrastar as informações dessas revisões publicadas na literatura com as informações apresentadas no dossiê.

Dados de interesse (por exemplo, características da metodologia do estudo, características da população, intervenções e resultados) foram extraídos dos estudos

incluídos utilizando planilhas previamente testadas. Quando necessário, dados referentes aos desfechos foram extraídos de figuras e tabelas.

A seleção e extração de resultados foi realizada por dois investigadores independentes, com consenso sendo realizado por um terceiro avaliador. Adicionalmente, foi realizado resumo narrativo da evidência de cada estudo individual, sendo este realizado por um investigador e revisado por um segundo revisor.

3.2.3. Avaliação da qualidade da evidência

Os estudos incluídos na revisão sistemática foram avaliados utilizando a ferramenta apropriada, de acordo com seu desenho, como por exemplo: *RoB 2.0* para ECR; *Newcastle-Ottawa Scale* para estudos observacionais comparados; *JBIC tool Checklist for Case Series* para estudos observais não comparados; *AMSTAR-2* para revisões sistemáticas.²⁵⁻²⁸ A avaliação geral da qualidade da evidência por desfecho foi realizada utilizando o GRADE.^{20,21}

3.2.4. Análise de dados

Os resultados são descritos qualitativamente, classificados por estudo e por desfecho.

Adicionalmente, foi realizada metanálise, sendo apresentadas medidas de frequência e de associação adequadas para cada desfecho, em conjunto a seu intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e medidas de heterogeneidade. As análises foram conduzidas no software R (pacote meta).

3.3. Resultados

3.3.1. Busca e seleção de estudos

A busca resultou em 1.717 registros nas quatro diferentes bases combinadas, dos quais 1.391 registros únicos, após remoção de duplicatas, foram avaliados. Desses, 81 foram avaliados na forma de documento completo, com 30 satisfazendo os critérios de inclusão, sendo incluídos na revisão sistemática.²⁹⁻⁵⁶ Além disso, um estudo foi identificado por meio de contato com especialistas em fase de revisão do dossiê, e possui data de publicação posterior à data da busca (maio de 2020); a decisão foi incluí-lo na revisão sistemática.⁵⁷

Em busca no portal ClinicalTrials.gov, foram identificados 109 protocolos de estudos; desses, 13 atenderiam aos critérios de inclusão da presente revisão sistemática. Três

protocolos são referentes a estudos já incluídos na presente revisão;^{37,41,46,54,55,58} os outros 10 protocolos estão descritos na Tabela 4. Entre esses 10 protocolos, seis são referentes a estudos em andamento, sendo identificado dados preliminares publicados para um deles.⁵⁹ Entre os demais:

- Um protocolo (NCT00520143) se refere a estudo de acesso expandido, sendo interrompido após a aprovação da comercialização do medicamento.
- Um protocolo (NCT02221362), referente a estudo caso-controle com 30 pacientes, foi finalizado, porém dados sobre esse estudo não foram identificados na literatura. Esse estudo possuiu financiamento da BioMarin.
- Os protocolos NCT01914536 e NCT03045042 se referem ao mesmo estudo, reportado em publicações de Figueroa-Bonaparte (2016) e Carrasco-Rozas (2019).^{60,61} Essas publicações não foram incluídas na revisão por não atenderem aos critérios de inclusão; especificamente, elas não avaliam o efeito da TRE com alfa-glicosidase, apesar de incluir pacientes que recebiam o tratamento.

Assim, foi identificada uma publicação para inclusão na presente revisão sistemática a partir do portal *ClinicalTrials.gov*.⁵⁹ Por meio dessa busca aumentamos nossa certeza de que não foram omitidos estudos relevantes conforme nossos critérios de inclusão e de exclusão estabelecidos.

Tabela 4: Protocolos de interesse identificados no portal *ClinicalTrials.gov*

Protocolo	Questão de pesquisa	Status atual Data prevista de finalização Resultados
<u>NCT02824068</u> ⁶²	Delineamento: caso-controle P: crianças (8 anos ou mais) e adultos com doença de Pompe de início tardio E: alfa-glicosidase, por pelo menos 36 meses C: sem tratamento O: função muscular, sobrevida, função respiratória	Recrutando 2020 Sem resultados disponíveis
<u>NCT02399748</u> ⁶³	Delineamento: observacional não comparado P: crianças e adultos com doença de Pompe de início tardio E: TRE C: não comparado O: mortalidade	Recrutando 2026 Sem resultados disponíveis
<u>NCT00231400</u> ⁶⁴	Delineamento: registro (Pompe registry) P: crianças e adultos com doença de Pompe	Recrutando 2034 Resultados preliminares publicados por Stockton et al., 2020 ⁵⁹
<u>NCT02782741</u> ⁶⁵	Delineamento: ECR (fase III) P: crianças e adultos com doença de Pompe de início tardio I: avalglicosidase	Ativo, não recrutando 2024 Sem resultados disponíveis

	C: alfa- <i>glucosidase</i> O: função pulmonar, função muscular, qualidade de vida, eventos adversos	
<u>NCT03729362</u> ⁶⁶	Delineamento: ECR (fase III) P: adultos com doença de Pompe de início tardio I: ATB200 + miglustate C: alfa- <i>glucosidase</i> O: capacidade funcional, função muscular, função respiratória, qualidade de vida, fadiga, imunogenicidade	Ativo, não recrutando 2021 Sem resultados disponíveis
<u>NCT01710813</u> ⁶⁷	Delineamento: registro (Pompe registry) P: crianças e adultos com doença de Pompe em uso de alfa- <i>glucosidase</i> O: segurança do tratamento (reação anafilática, reação alérgica grave)	Ativo, não recrutando 2021 Sem resultados disponíveis
<u>NCT01914536</u> ⁶⁸	Delineamento: coorte prospectiva P: adultos com doença de Pompe de início tardio E: tratamento com enzima recombinante C: sem tratamento O: desfechos avaliados com RM	Sanofi 2017 Sem resultados disponíveis
<u>NCT03045042</u> ⁶⁹	Delineamento: coorte P: crianças e adultos com doença de Pompe de início tardio E: TRE C: sem tratamento O: microRNA, função muscular	Sanofi 2019 Sem resultados disponíveis
<u>NCT02221362</u> ⁷⁰	Delineamento: caso-controle P: adultos com doença de Pompe de início tardio E: alfa- <i>glucosidase</i> C: sem tratamento O: função muscular, função respiratória	Finalizado Sem resultados disponíveis
<u>NCT00520143</u> ⁷¹	Delineamento: ensaio clínico não comparado (acesso expandido) P: adultos com doença de Pompe de início tardio I: alfa- <i>glucosidase</i> C: não comparado O: não descritos	Interrompido após a aprovação da comercialização do medicamento

C: controle; E: exposição; ECR: ensaio clínico randomizado; I: intervenção; NR: não reportado; O: desfechos (*outcome*); P: população; RM: ressonância magnética; TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: elaboração própria.

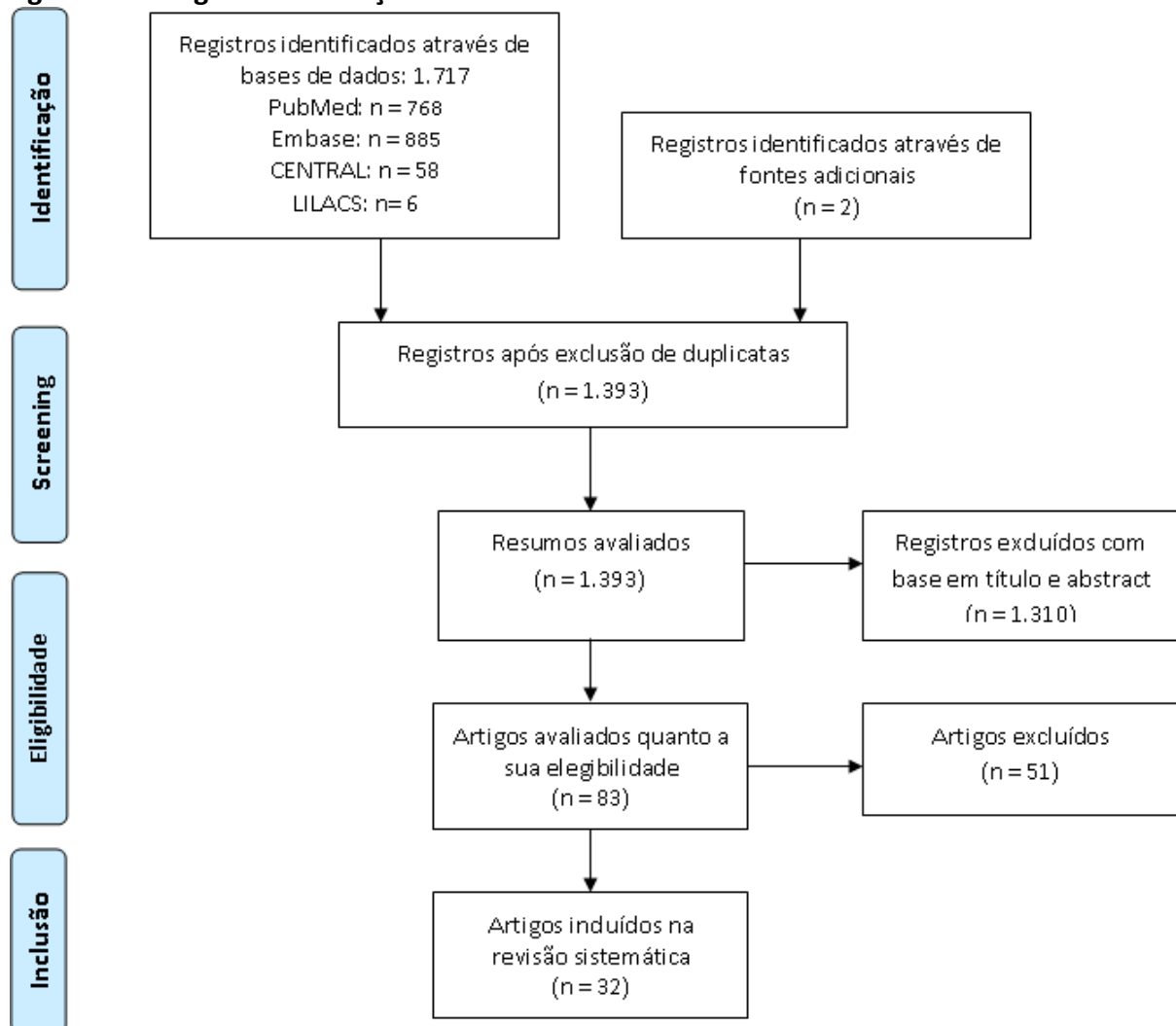
O fluxo de seleção de estudos está apresentado na Figura 1. A lista completa de estudos excluídos está disponível no Apêndice 1. Foram identificados e incluídos 32 artigos na revisão sistemática, os quais correspondem a 25 estudos; suas principais características estão sumarizadas na Tabela 5.^{57,59,62-71}

Foi identificado apenas um ECR, com 90 pacientes, o qual encontra-se descrito em cinco publicações.^{37,41,46,54,55}

Foi identificado apenas um estudo de coorte comparando pacientes tratados com pacientes não tratados, de forma contemporânea, com 283 pacientes, o qual se encontra descrito em duas publicações.^{38,40}

As demais publicações, referentes a 23 artigos, consistem de estudos observacionais não controlados (séries de casos, estudos do tipo antes e depois, ou estudos de coorte não comparando os desfechos e avaliando apenas efeito com tratamento, sem comparar com pacientes sem receber a reposição enzimática), ou então, estudos de intervenção não comparados (no qual todos os indivíduos são submetidos ao tratamento com reposição enzimática).^{29,36-46,49-57,59} Alguns desses artigos provavelmente compartilham mesmas populações, como o caso de Van der Meijden 2015, estudo com dados de registro no qual há sobreposição de pacientes com outras quatro publicações.⁵² O mesmo se aplica, por exemplo, a De Vries 2012 e 2017,^{34,35} e aos dois estudos de Angelini 2012.^{31,32} Dessa forma, não se pode precisar o número de pacientes independentes avaliados nesse conjunto de publicações, sendo o número estimado entre 926 e 1.035 indivíduos.

Figura 1: Fluxograma de seleção de estudos



Fonte: elaboração própria.

Tabela 5: Principais características dos estudos incluídos

Autor e ano, local	Delineamento	n	Idade*	Idade início dos sintomas	Sexo masculino	Suporte ventilatório	Uso de cadeira de rodas	Intervenção	Tempo de seguimento
Alonso-Pérez 2019, Espanha ²⁹	Estudo de coorte	36	NR	NR	NR	NR	NR	Alfa- α -glucosidase (posologia NR)	4 anos
Anderson 2014, UK ³⁰	Estudo de coorte	62	46,5 \pm 13,8	39,7 \pm 15,2	60%	43%	16,4%	Alfa- α -glucosidase (posologia NR): n=59 Sem tratamento: n=3	NR
Angelini 2012, Itália ³¹	Estudo de coorte	74	43 \pm 15,4	28,3 \pm 15	44,6%	36%	9,46%	Alfa- α -glucosidase 20mg/kg bissemanal	Até 4 anos
Angelini 2012, Itália ³²	Estudo de coorte	40	51 \pm 13	NR	45%	35%	0	Alfa- α -glucosidase 20mg/kg bissemanal	Até 4 anos
Clemens 2017, NR ³³	Estudo de coorte	68	45,8 (16 - 70)	28,7 (2,7-53,6)	53%	38%	NR	Alfa- α -glucosidase (posologia NR)	Até 9 anos
De Vries 2012, Holanda ³⁵	Estudo de coorte	69	NR	30,8 (1,4 – 62)	52%	36%	39%	Alfa- α -glucosidase 20mg/kg bissemanal	Mediana: 3 anos
De Vries 2017, Holanda ³⁴	Estudo de coorte	73	NR	32,1 (1,4 – 62,2)	51%	30%	33%	Alfa- α -glucosidase 20mg/kg bissemanal	Mediana: 3 anos
Filosto 2019, Itália ³⁶	Estudo de coorte	64	46,5 \pm 17,6	NR	45,3%	NR	NR	Alfa- α -glucosidase 20 mg/kg bissemanal	Até 8 anos
Gungor 2013, multicêntrico ³⁹	Estudo de coorte	163	NR	NR	45%	50%	52%	Alfa- α -glucosidase	Mediana: 3 anos (de 0,5 a 8 anos)
Gungor 2013, multicêntrico ^{38,40}	Estudo de coorte	283	49 (19 – 81)	38 (1 – 72)	50%	40%	38%	Alfa- α -glucosidase: n=204 Controle: n=79	Mediana: 6 anos (de 0,04 a 9 anos)
Gungor 2016, multicêntrico ⁷²	Estudo de coorte	174	NR	NR	46%	48%	52%	Alfa- α -glucosidase (posologia NR)	Mediana: 4 anos (de 0,5 a 8 anos)
Harlaar 2019, França e Holanda ⁴¹	Estudo de coorte	30	49 (41-60)	NR	47%	23%	23%	Alfa- α -glucosidase 20 mg/kg bissemanal	Mediana: 9,8 anos (IQR 8,3 - 10,2)
Kuperus 2017,	Estudo de	102	52	33	52%	26%	31%	Alfa- α -glucosidase	Mediana:

Holanda ⁴²	coorte		(24 – 76)	(1 – 62)				20mg/kg bissemanal: n=88 Sem tratamento: n=14	5 anos
Kuperus 2018, Holanda ⁴³	Estudo de coorte	131	49 (1 – 76)	31 (0 – 62)	50%	22%	31%	Alfa- α -glucosidase (posologia NR): n=112	5 anos
Mazorati 2012, Itália ⁴⁴	Estudo de intervenção não comparado	4	46±6	NR	50%	NR	NR	Alfa- α -glucosidase 20mg/kg bissemanal	1 ano
Nagura 2019, Japão ⁴⁵	Estudo de coorte	63	Juvenil: 4,7 (0,1-15) Tardio: 32,6 (16,7-72,7)	Juvenil: 15,1 (1,4-48,2) Tardio: 42,0 (18,6-72,6)	NR	NR	NR	Alfa- α -glucosidase 20 mg/kg bissemanal	9 anos
Orlikowski 2001, França ⁴⁷	Estudo de intervenção não comparado	5	47,8±14,4	24,8±11,5	40%	100%	60%	Alfa- α -glucosidase 20mg/kg bissemanal	1 ano
Ravaglia 2010, NR ⁴⁸	Estudo de intervenção não comparado	14	48,4±15	NR	57%	NR	NR	Alfa- α -glucosidase 20mg/kg bissemanal	Mediana: 29 meses
Regnery 2012, Alemanha ⁴⁹	Estudo de coorte	38	53 (27 – 73)	36,2±10,5	47%	34%	16%	Alfa- α -glucosidase 20mg/kg bissemanal	36 meses
Semplicini 2020, França ⁵⁷	Estudo de coorte	158	50,3 (IQR 40,8 – 62,0)	36,5±14,5	48,1%	51,3%	18,4%	Alfa- α -glucosidase 20mg/kg bissemanal	Mediana: 5,34 anos
Shirilla, 2010 ⁵⁰	Estudo de coorte	765	NR	NR	NR	NR	NR	Alfa- α -glucosidase 20mg/kg bissemanal: n=706 Alfa- α -glucosidase (com ajuste de dose): n=59	NR
Stockton 2020,	Estudo de	396	45,0	33,7	50%	16%	6,1%	Alfa- α -glucosidase	Mediana: 4,0

multicêntrico ⁵⁹	coorte		(34,8 – 57,2)	(17,0 – 45,0)				(posologia NR)	anos (IQR 2,7 - 4,6)
Van Capelle 2010, Holanda ⁵¹	Estudo de intervenção não comparado	5	Varição: 5,9 a 15,2	NR	60%	20%	0%	Alfa- <i>alglicosidase</i> 20mg/kg bissemanal	36 meses
Van der Meijden 2015, multicêntrico ⁵²	Estudo de coorte	408	47 (2 – 81)	29 (0 – 65)	51%	41%	34%	Alfa- <i>alglicosidase</i> : n=265 Sem tratamento: n=143	Mediana: 5 anos (de 0 a 10 anos)
Van der Meijden 2018, multicêntrico ⁵³	Estudo de coorte	235	47 (2-81)	7 (0-39)	43%	38,6	41,3	Alfa- <i>alglicosidase</i> (posologia NR): n=162	6 anos
Van der Ploeg 2010 – Estudo LOTS, multicêntrico ^{37,46,54,55}	Ensaio clínico randomizado	90	44±12	28±12	51%	0%	0%	Alfa- <i>alglicosidase</i> 20mg/kg bissemanal: n=60 Placebo: n=30	78 semanas
Van der Ploeg 2016, multicêntrico ⁵⁸	Estudo de intervenção não comparado	16	51,6±13,7	40±11,6	43,8%	0%	19%	Alfa- <i>alglicosidase</i> 20mg/kg bissemanal	6 meses
Vianello 2013, Itália ⁵⁶	Estudo de intervenção não comparado	8	51,5±12,2	33,5±12	63%	100%	37,5%	Alfa- <i>alglicosidase</i> 20mg/kg bissemanal	36 meses

IQR: intervalo interquartil (*interquartile range*); NR: Não reportado. * Corresponde à data da inclusão no estudo (equivalente à data da primeira infusão nos casos de estudos de intervenção). Idades em média ± desvio padrão (DP) ou média (amplitude geral), exceto quando indicado. Fonte: elaboração própria.

3.3.2. Desfechos clínicos

3.3.2.1. Mortalidade

Foi identificado apenas um estudo adequadamente delineado para avaliar impacto do tratamento com TRE na mortalidade.⁴⁰ Consiste em estudo de coorte multicêntrico prospectivo, conduzido entre 2002 e 2011, avaliando os efeitos do tratamento de reposição na sobrevivência de pacientes adultos com início tardio da doença de Pompe. A iniciativa do estudo foi do *Erasmus Medical Center*, da Holanda, com o estudo sendo cofinanciado pela indústria farmacêutica e por fundos de pesquisa não-relacionados à indústria; os autores declararam independência na condução do estudo. A população e os resultados do estudo estão sumarizados na Tabela 6.

Tabela 6: Descrição da população e resultados de mortalidade do estudo de Gungor e colaboradores

Característica	Grupo TRE (n=204)		Sem TRE (n=79)
	No início do estudo	No início da TRE	
Sexo feminino	51%		47%
Idade (anos)	47 (19 – 73)	51 (24 – 76)	51 (20 – 81)
Idade ao diagnóstico (anos)	38 (1 – 72)		42 (2 – 67)
País de residência			
Holanda	42%		29%
Reino Unido	9%		6%
Estados Unidos da América	22%		34%
Alemanha	18%		14%
Outros	9%		17%
Gravidade da doença			
Uso de cadeira de rodas	13%	18%	14%
Uso de suporte ventilatório	15%	14%	14%
Uso de cadeira de rodas e suporte ventilatório	24%	33%	28%
Tempo mediano de seguimento (anos)	7 (1 – 9)	4 (0,2 – 8)	4 (0,04 – 9)
Mortes durante o seguimento	18 (9%)		28 (35%)
Medida de associação (mortalidade)	HR 0,41 (IC 95% 0,19 a 0,87)		1

HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; TRE: terapia de reposição enzimática. Dados apresentados em mediana e amplitude total; tempo apresentado em anos, exceto quando indicado o contrário. Nota: o grupo TRE não necessariamente recebeu a terapia durante todo o seguimento, mas a recebeu em algum momento durante o estudo. Em geral, passaram a receber após cerca de 4 anos após o início do estudo. Fonte: adaptado de Gungor, 2013.⁴⁰

Nesse estudo, foram incluídos 283 pacientes com mediana de idade de 48 anos. O tempo de seguimento mediano foi de 6 anos (de 0,04 a 9 anos). Entre os pacientes acompanhados, 72% receberam TRE (no início do seguimento ou passaram a receber durante o seguimento do estudo). Houve 46 mortes, das quais 28 (61%) em pacientes que nunca receberam TRE.

Foi realizada análise de sobrevida, com ajustamento para idade, sexo, país e gravidade da doença (uso de cadeira de rodas e suporte ventilatório). O risco de morte foi 59% inferior no grupo intervenção (*hazard ratio* [HR] 0,41; IC 95% 0,19 a 0,87). Modelos com diferentes ajustamentos resultaram em estimativas pontuais de efeito semelhantes. A qualidade da evidência foi considerada baixa de acordo com a metodologia GRADE, visto que esse é um estudo observacional; a avaliação dos domínios não modificou o julgamento da confiança na evidência.

O único ECR identificado não possui delineamento adequado para avaliar mortalidade, não consistindo em desfecho do estudo.⁵⁵ Nesse estudo houve uma morte em 60 pacientes randomizados para a intervenção e não houve mortes no grupo controle. A taxa baixa de eventos é esperada por: não consistir em estudo de vida real, serem excluídos pacientes incapazes de deambular ou com necessidade de suporte ventilatório, e o tempo de seguimento ser curto (78 semanas) para permitir a evolução para o óbito nessa população. No artigo de Harlaar e colaboradores, foram avaliados 30 pacientes desse estudo por até 10 anos de seguimento.⁴¹ Foram observados dois óbitos: um paciente durante o uso de alfa-glicosidase e outro paciente 28 meses após a interrupção do tratamento (por motivos pessoais). Nenhum óbito foi considerado diretamente relacionado ao tratamento.

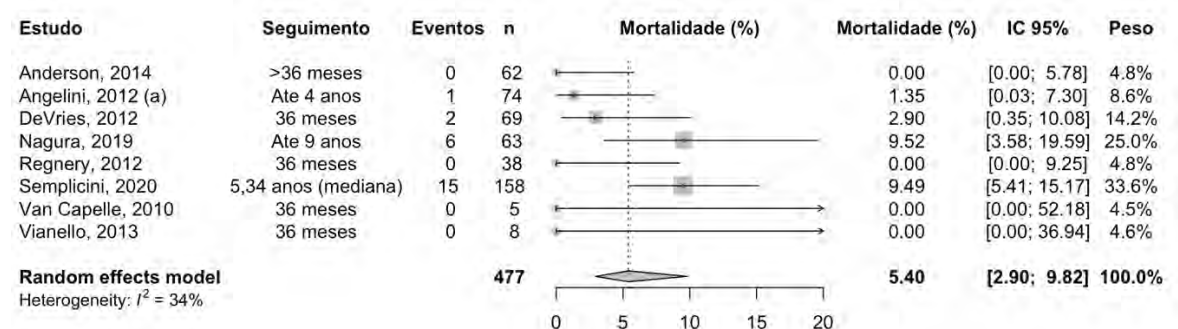
Clemens e colaboradores realizaram análise agrupada, incluindo 68 pacientes, do *Pompe Registry*, ECR LOTS e sua extensão.³³ Quatro pacientes (5,9%) foram a óbito durante os nove anos de seguimento. É importante ressaltar que esses eventos podem ser os mesmos eventos reportados nas publicações originais desses estudos.⁵⁴

Nagura e colaboradores avaliaram 42 pacientes com doença de Pompe juvenil e 21 com doença de Pompe de início tardio. Entre os pacientes com a forma juvenil, foram reportados dois óbitos e a taxa de sobrevida foi 95,2% (IC 95% 82,1 a 98,8) em 9 anos de seguimento. Entre pacientes com doença de Pompe de início tardio, foram reportados 4 óbitos e a taxa de sobrevida foi 70,2% (IC 95% 37,2 a 88,1) em 9 anos de seguimento.

Além disso, outros oito estudos apresentaram dados de mortalidade bruta na vigência de tratamento; contudo, consistem em estudos não comparados.^{30,31,35,49,51,56,57} No total, esses estudos acompanharam 477 pacientes, por um período mediano de aproximadamente 36 meses, e a mortalidade foi de 5,40% (IC 95% 2,90 a 9,82%, Figura 2). Importante salientar que o número de pacientes em acompanhamento e o tempo de

acompanhamento nos estudos dessa metanálise combinados, foi inferior do que na coorte de Gungor e colaboradores.

Figura 2: Mortalidade bruta em pacientes tratados com terapia de reposição enzimática



Dados não comparados. IC 95%: intervalo de confiança de 95%. Fonte: elaboração própria.

3.3.2.2. Teste de caminhada de 6 minutos

O ECR LOTS avaliou o impacto da TRE no TC6min.^{37,46,54,55} Esse era um dos desfechos coprimários desse estudo, junto com CVF. A alfa-*alglicosidase* promoveu uma melhora em relação à linha de base, sendo estatisticamente superior ao placebo. A variação da distância percorrida em 6 minutos foi 28,12 metros superior ao placebo, sendo 7,5% superior à distância percorrida na linha de base. Os resultados do estudo LOTS para esse desfecho estão na Tabela 7. A qualidade da evidência foi considerada moderada de acordo com a metodologia GRADE, devido à imprecisão.

Tabela 7: Resultados para teste de caminhada de 6 minutos no estudo LOTS

	Linha de base	78 semanas	Varição (IC 95%)
Alfa- <i>alglicosidase</i> (n=60)	332,2 metros	357,9 metros	+25,13 metros (10,07 a 40,19)
Placebo (n=30)	317,9 metros	313,1 metros	-2,99 metros (-24,16 a 18,18)
Alfa-<i>alglicosidase</i> vs. Placebo			+28,12 metros (2,07 a 54,17) p = 0,03 Evidência moderada

IC 95%: intervalo de confiança de 95%. Fonte: elaboração própria.

Harlaar e colaboradores avaliaram 30 pacientes inicialmente incluídos no ECR LOTS e acompanhados por até 10 anos de seguimento.⁴¹ Entre esses pacientes, no início do tratamento, a distância média percorrida foi de 49% do previsto (intervalo interquartil [IQR] 41% -62%). Durante o tratamento, a distância melhorou durante os primeiros 3 anos. Após esse período, houve um declínio secundário. Após 10 anos, a média do TC6min foi menor do que no início do tratamento (-22,2% predito, $p < 0,001$).

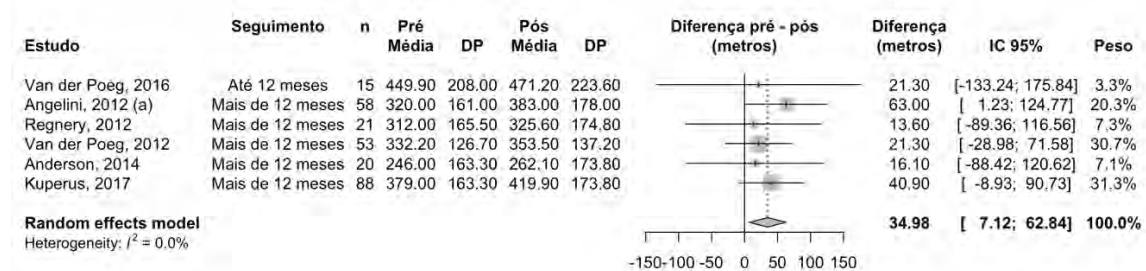
Em resumo de congresso, Shirilla e colaboradores reportaram que entre 198 pacientes do *Pompe Registry* em tratamento com TRE houve aumento médio de 0,5% na distância percorrida no TC6min.⁵⁰ Entretanto, esse estudo não reportou o tempo de seguimento ou a distância percorrida na linha de base, limitando a interpretação desse dado.

Clemens e colaboradores realizaram análise agrupada, incluindo 68 pacientes, do *Pompe Registry*, ECR LOTS e sua extensão, seguidos por 9 anos.³³ A porcentagem prevista do TC6min aumentou nos primeiros 2-3 anos após o início do tratamento, seguido por um declínio leve nos próximos 3 anos; nos primeiros 6 anos de tratamento houve uma redução absoluta de 6,4%.

Semplicini e colaboradores reportaram dados de 158 pacientes tratados com alfa-glicosidase, provenientes do *French Pompe Registry*.⁵⁷ Na linha de base, a distância média percorrida era de 56,95 (DP 23,64). Durante os primeiros 2,2 anos de seguimento, foi observado um aumento médio de 1,4%/ano (DP 0,5) na distância percorrida durante o TC6min ($p < 0,01$). Após esse período, foi observada uma redução média de 2,3%/ano ($p < 0,001$).

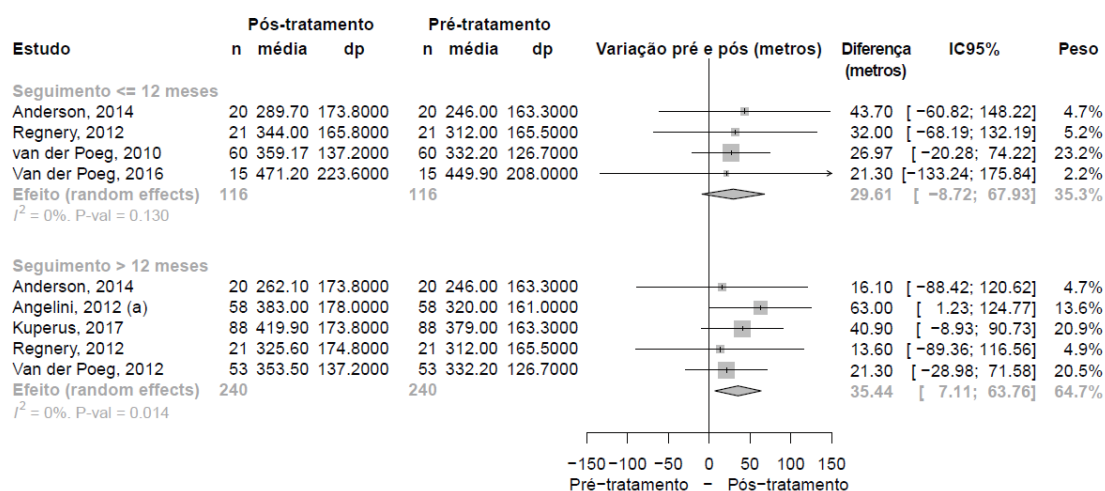
Adicionalmente, foi realizada metanálise comparando valores pré e pós tratamento obtidos a partir de estudos não controlados, em uma abordagem do tipo antes e depois, na qual as médias pré e pós tratamento são comparadas. Nessa abordagem, foram incluídos seis estudos, com dados do maior tempo de seguimento disponível para cada estudo.^{30,31,42,49,54,58} Com o tratamento, houve incremento de 34,98 metros na distância percorrida (IC 95% 7,12 a 62,84; $I^2 = 0\%$; $p = 0,014$; Figura 3). Em análise de subgrupo de acordo com o tempo de seguimento, os resultados foram consistentes em estudos que avaliaram o impacto em um tempo de seguimento inferior e superior a 12 meses (Figura 4).

Figura 3: Variação na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos pré e pós tratamento com terapia de reposição enzimática



DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%. Fonte: elaboração própria.

Figura 4: Variação na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos pré e pós tratamento com terapia de reposição enzimática, de acordo com tempo de seguimento



DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%. Fonte: elaboração própria.

3.3.2.3. Capacidade vital forçada

O ECR LOTS avaliou o impacto da reposição enzimática na variação porcentual do valor predito da CVF, sendo esse um dos desfechos coprimários, junto com a distância percorrida no TC6min.^{37,46,54,55}

Não houve alteração significativa com a alfa-*glucosidase* em relação à linha de base; contudo, houve piora estatisticamente significativa neste parâmetro no grupo placebo. Assim, a alfa-*glucosidase* foi efetiva em prevenir a piora ventilatória nesses pacientes, sendo superior ao placebo. A variação absoluta na CVF foi 3,4% superior ao placebo (IC 95% 1,03 a 5,77; $p=0,006$). Os resultados do estudo LOTS para esse desfecho estão sumarizados na Tabela 8. A qualidade da evidência foi considerada moderada de acordo com a metodologia GRADE, devido a imprecisão.

Tabela 8: Resultados para capacidade vital forçada (% do valor predito) no estudo LOTS

	Linha de base	78 semanas	Variação (IC 95%)
Alfa- <i>glucosidase</i> (n=60)	55,4%	56,7%	+1,2% (-0,16 a 2,57%)
Placebo (n=30)	53%	50,7%	-2,2% (-4,12 a -0,28%)
			+3,4% (1,03 a 5,77%)
Alfa-<i>glucosidase</i> vs. Placebo			p = 0,006
			Evidência moderada

IC 95%: intervalo de confiança de 95%. Fonte: elaboração própria.

Harlaar e colaboradores avaliaram 30 pacientes inicialmente incluídos no ECR LOTS e acompanhados por até 10 anos de seguimento.⁴¹ Na linha de base, a CVF na posição vertical

foi 54% do previsto (IQR 47% a 68%) e na posição supina foi de 33% do previsto (IQR 24% a 53%). Em geral, a CVF na posição vertical foi relativamente estável nos primeiros 5 anos de tratamento. No entanto, após esse período, foi observado um declínio. Após 10 anos de tratamento, a CVF vertical diminuiu -11% do predito ($p < 0,001$). A CVF em decúbito dorsal declinou lentamente de maneira linear desde o início do tratamento (-9,2% do predito no período de 10 anos; $p < 0,001$).

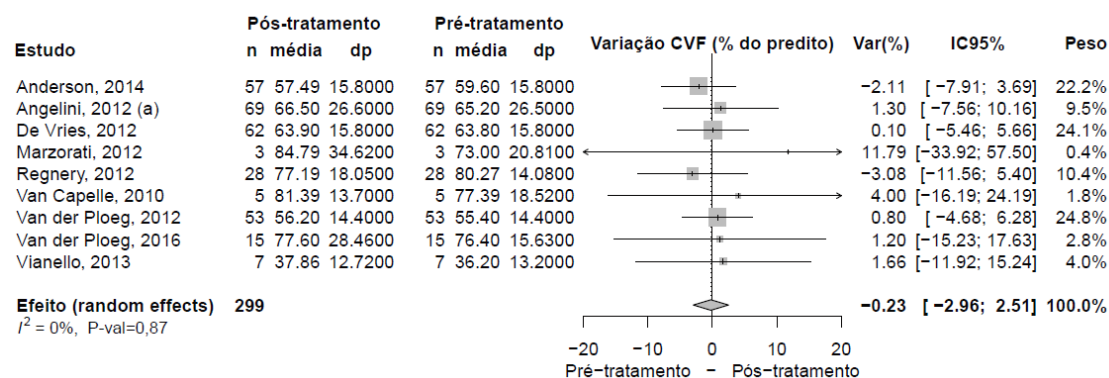
Stockton e colaboradores avaliaram a CVF na posição vertical em 396 pacientes incluídos no *Pompe Registry*.⁵⁹ Após uma mediana de 4,0 anos de seguimento, a CVF permaneceu estável nos pacientes tratados com alfa-glicosidase. Resultados semelhantes foram observados em todos os subgrupos avaliados. Pacientes com menor tempo entre o início dos sintomas ou diagnóstico e o início do tratamento apresentaram melhores parâmetros na linha de base, que foram mantidos com o tratamento.

Semplicini e colaboradores reportaram dados de 158 pacientes tratados com alfa-glicosidase, provenientes do *French Pompe Registry*.⁵⁷ Na linha de base, a CVF na posição vertical era 64,4% do valor predito (DP 26,2). Foi observada uma queda de 0,9%/ano (DP 0,1) ao longo do seguimento ($p < 0,001$). Para a CVF na posição supinada, foi observada uma queda de 0,82%/ano (DP 0,1) ao longo do seguimento ($p < 0,001$).

Clemens e colaboradores realizaram análise agrupada, incluindo 68 pacientes, do *Pompe Registry*, ECR LOTS e sua extensão.³³ O declínio anual estimado no % predito da CVF anterior ao início da alfa-glicosidase foi de 1,3% ao ano, enquanto o observado durante o período de acompanhamento de 9 anos foi de 0,78%.

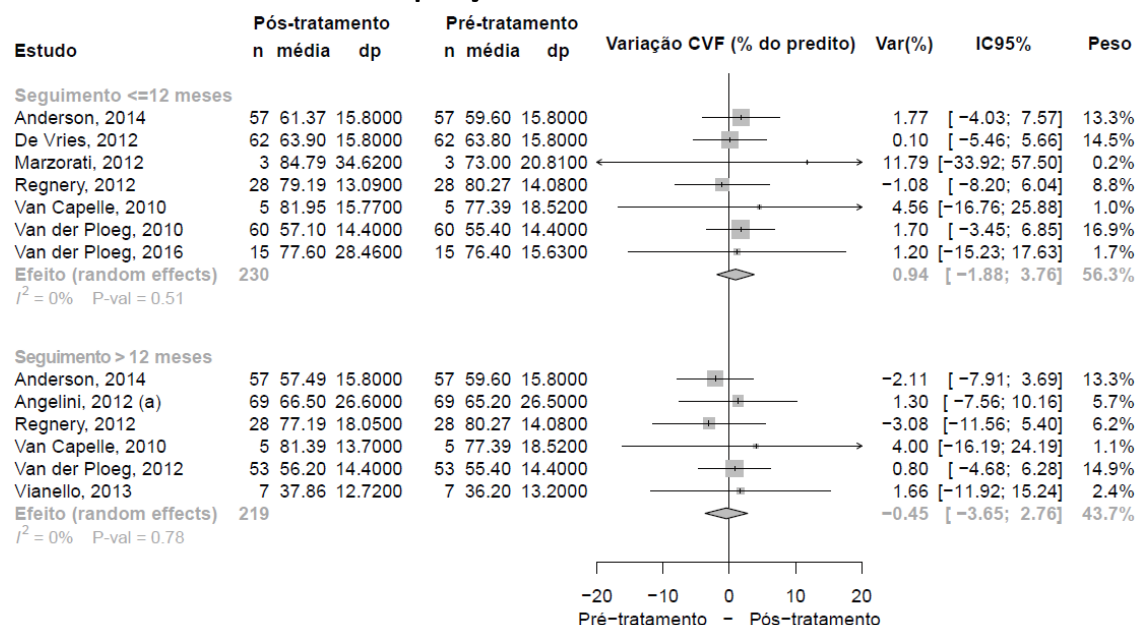
Adicionalmente, realizamos metanálise comparando valores pré e pós tratamento obtidos a partir de estudos não controlados, em uma abordagem do tipo antes e depois, na qual as médias pré e pós tratamento são comparadas. Nessa abordagem foram incluídos nove estudos independentes.^{30,31,35,44,49,51,54,56,58} De forma semelhante ao estudo LOTS, com o tratamento não houve perda de função pulmonar ao longo do tempo (variação: -0,23%; IC 95% -2,96 a 2,51%; $I^2=0\%$; $p=0,87$; Figura 5). Em análise de subgrupo de acordo com o tempo de seguimento, os resultados foram consistentes em estudos que avaliaram o impacto em um tempo de seguimento inferior e superior a 12 meses (Figura 6).

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



CVF: capacidade vital forçada; DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%. Fonte: elaboração própria.

Figura 6: Variação no valor porcentual predito para capacidade vital forçada pré e pós tratamento com reposição enzimática



CVF: capacidade vital forçada; DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%. Fonte: elaboração própria.

3.3.2.4. Qualidade de vida

Apesar de não ser desfecho primário do estudo, o ECR LOTS também avaliou o impacto da TRE no componente físico do *Study 36-Item Short Form Health Survey* (SF-36, Tabela 9).^{37,46,54,55} Não houve diferença em relação ao placebo para esse desfecho, com os valores obtidos em 78 semanas sendo semelhantes à linha de base para ambos os grupos. Provavelmente, o baixo poder é um limitante para essa avaliação. Assim, para obter maior

precisão e avaliar se há resultados clinicamente e estatisticamente significativos, seria necessária uma amostra com tamanho maior.

Tabela 9: Resultados para componente físico do SF-36 no estudo LOTS

	Linha de base	78 semanas	Varição (IC 95%)
Alfa- <i>α</i> -glicosidase (n=60)	34,3	34,9	0,8 (-1,22 a 2,82)
Placebo (n=30)	35,1	36,5	1,16 (-1,64 a 3,97)
Alfa-<i>α</i>-glicosidase vs. Placebo			-0,37 (-3,83 a 3,09) p = 0,83

IC 95%: intervalo de confiança de 95%. Fonte: elaboração própria.

A qualidade de vida também é abordada por estudos observacionais. Contudo, devido à heterogeneidade relacionada a utilização de diferentes instrumentos e à variável apresentação dos resultados, não foi possível realizar metanálise.

Gungor conduziu estudo de coorte multicêntrico incluindo 174 pacientes com a forma tardia da doença de Pompe.⁷² Os pacientes foram avaliados quanto a qualidade de vida com o instrumento SF-36, sendo acompanhados por um período mediano de 4 anos (0,5 a 8 anos). Antes do tratamento com reposição enzimática, observava-se uma deterioração no componente físico do SF-36, com o escore reduzindo 0,73 por ano (IC 95% 0,39 a 1,07). O escore melhorou nos primeiros dois anos após o início da terapia (1,49 por ano; IC 95% 0,76 a 2,21), permanecendo estável a seguir. Não foi observada variação no componente mental do SF-36.

Orkikowski 2011, Van der Ploeg 2016 e Regnery 2012 consistem em estudos não comparados, mas que também avaliaram o impacto na qualidade de vida.^{46,49,58} Os dois primeiros observaram melhora, sem atingir significância estatística, enquanto o último não observou variação nas estimativas ponto em relação à linha de base. Os estudos incluíram de 5 a 38 pacientes cada, o que limita a capacidade analítica para esses desfechos.

A evidência para o desfecho qualidade de vida foi considerada muito baixa de acordo com o GRADE, devido a imprecisão, evidência indireta (uma vez que foram apenas aplicados instrumentos genéricos de qualidade de vida, como o SF-36, sendo apenas o componente físico propriamente avaliado) e devido à inconsistência, uma vez que há incongruência entre resultados observados em estudos observacionais e no ensaio clínico disponível.

Em resumo, a alfa-*α*-glicosidase reduz a mortalidade na doença de Pompe de início tardio em 59%. Em relação a sintomas e capacidade funcional, melhora em 28 metros a distância percorrida no TC6min e melhora, comparado ao placebo, a CVF em 3,4% em

função do predito; estudos observacionais reforçam esses achados. Pode haver um efeito positivo na qualidade de vida, contudo os dados são inconsistentes.

3.3.3. Risco de viés dos estudos incluídos e qualidade da evidência

O ECR LOTS foi avaliado de acordo com a ferramenta RoB 2.0.²⁸ Para os desfechos mortalidade e descontinuação do tratamento esse ECR apresentou alto risco de viés para viés decorrente do processo de randomização e algumas preocupações para viés por seleção dos resultados reportados; para os demais domínios avaliados o risco de viés foi baixo. Já para os desfechos TC6min, CVF, pressão inspiratória máxima (PI_{máx}), pressão expiratória máxima (PE_{máx}), força muscular, qualidade de vida, desenvolvimento de anticorpos anti- α -glucosidase, inibição da atividade e da captação enzimática, efeitos adversos, reações infusionais e número de horas em ventilação invasiva, o estudo apresentou alto risco de viés para viés decorrente do processo de randomização; para os demais domínios avaliados o risco de viés foi baixo. A avaliação completa do risco de viés desse estudo é apresentada na Tabela 10. A coorte de Gungor e colabores foi avaliada de acordo com a ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale*.²⁷ O estudo apresentou representatividade adequada do grupo exposto, confiança na aferição da exposição, certeza da exclusão de indivíduos com o desfecho, ajustamento para confundidores, aferição adequada do desfecho, seguimento longo suficiente para desenvolvimento do evento e descreveram perdas de seguimento. A avaliação completa do risco de viés desse estudo é apresentada na Tabela 11.

Os outros estudos foram avaliados de acordo com a ferramenta *JBIC tool Checklist for Case Series* para estudos observacionais não comparados.²⁶ Entre os quinze estudos delineados como séries de casos, todos os estudos descreveram como a condição foi medida de forma padronizada e confiável, como foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição e resultados ou os resultados do tempo de seguimento dos casos foram claramente relatados. Ainda, nenhum deixou notório se as séries de casos realizaram a inclusão completa dos participantes e os resultados ou os resultados do tempo de seguimento dos casos foram claramente relatados. Dois estudos (Alonso-Pérez, 2019²⁹; Mazorati, 2012⁴⁴, 13,33%) não descreveram os critérios de inclusão e três estudos (Anderson, 2014³⁰; Nagura, 2019⁴⁵; Ravaglia, 2010⁴⁸, 20%) não deixaram claro os critérios para inclusão; doze estudos (Alonso-Pérez, 2019²⁹; Anderson, 2014³⁰; Angelini, 2012³¹;

Angelini, 2012³²; De Vries, 2012³⁵; De Vries, 2017³⁴; Filosto, 2019³⁶; Forsha, 2011³⁷; Kuperus, 2018⁴³; Mazorati, 2012⁴⁴; Ravaglia, 2010⁴⁸; Regnery, 2012⁴⁹, 80%) não deixaram claro se a inclusão de participantes na série de casos foi consecutiva; dois estudos (Alonso-Pérez, 2019²⁹; Mazorati, 2012⁴⁴, 13,33%) não deixaram claro se existe descrição das características demográficas e a descrição clara das informações clínicas dos participantes; e um estudo (Orlikowski, 2001⁴⁷, 6,66%) não descreveu se a análise estatística utilizada foi adequada. A avaliação completa do risco de viés desses estudos é apresentada na Tabela 12.

Na Tabela 13 são apresentados os julgamentos completos da qualidade da evidência, conforme o sistema GRADE.

Tabela 10: Risco de viés do estudo LOTS, de acordo com a ferramenta RoB 2.0

Desfechos	Viés decorrente do processo de randomização	Viés decorrente de desvios da intervenção pretendida	Viés decorrente da falta de dados	Viés na mensuração do desfecho	Viés por seleção dos resultados reportados	Risco de viés geral
Mortalidade, descontinuação do tratamento.	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Alto
TC6min, CVF, PImáx, PEmáx, força muscular, qualidade de vida, desenvolvimento de anticorpos anti- α -glucosidase, inibição da atividade e da captação enzimática, efeitos adversos, reações infusionais, número de horas de ventilação não invasiva	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto

CVF: capacidade vital forçada; PEmáx: pressão expiratória máxima; PImáx: pressão inspiratória máxima; TC6min: teste de caminhada de seis minutos. Fonte: elaboração própria.

Tabela 11: Risco de viés do estudo de Gungor e colaboradores, de acordo com a ferramenta *Newcastle Ottawa Scale*

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

NA: não aplicável. Fonte: elaboração própria.

Tabela 12: Risco de viés de estudos não comparados, de acordo com a ferramenta JBI

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total (nº de ✓)
Alonso-Pérez, 2019 ²⁹	X	✓	✓	?	?	x	x	✓	?	✓	4
Anderson, 2014 ³⁰	?	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	6
Angelini, 2012 ³¹	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Angelini, 2012 ³²	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
De Vries, 2012 ³⁵	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
De Vries, 2017 ³⁴	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Filosto, 2019 ³⁶	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Forsha, 2011 ³⁷	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Kuperus, 2018 ⁴³	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Kuperus, 2017 ⁴²	✓	✓	✓	X	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Mazorati, 2012 ⁴⁴	X	✓	✓	?	?	X	X	✓	?	✓	4
Nagura, 2019 ⁴⁵	?	✓	✓	X	?	✓	✓	✓	?	✓	6
Orlikowski, 2001 ⁴⁷	✓	✓	✓	X	?	✓	✓	✓	?	X	6
Ravaglia, 2010 ⁴⁸	?	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	6
Regnery, 2012 ⁴⁹	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Semplicini, 2020 ⁵⁷	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Shirilla, 2020 ⁵⁰	X	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	✓	?	6
Stockton, 2020 ⁵⁹	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Van Capelle, 2010 ⁵¹	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Van der Meijden, 2018 ⁵³	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	9
Van der Meijden, 2015 ⁵²	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	X	6
Van der Ploeg, 2016 ⁵⁸	✓	✓	✓	?	✓	✓	✓	✓	?	✓	8
Vianello, 2013 ⁵⁶	✓	✓	✓	?	✓	✓	✓	✓	?	✓	8

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

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

Tabela 13: Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE

Avaliação da qualidade						Nº eventos/pacientes		Efeito		Qualidade da evidência
Nº dos estudos e delineamento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alfa- alglicosidase	Cuidados usuais	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Mortalidade (seguimento: mediana de 6 anos)										
1, observacional	não grave ^a	não grave	não grave	não grave ^b	nenhum	18/204 (8,8%)	28/79 (35,4%)	HR 0,41 (0,19 a 0,87)	190 menos por 1.000 (de 275 menos para 38 menos)	⊕⊕○○ BAIXA
Teste de caminhada (6 minutos) - Evidência de ECR (seguimento: 78 semanas)										
1, ECR	não grave ^c	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	60	30	-	DM 28,12 metros mais (2,07 mais para 54,17 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Teste de caminhada de 6 minutos - Evidência de estudos não comparados (seguimento: variação 6 meses para 5 anos)										
7, observacionais	grave ^e	não grave ^f	não grave	não grave	nenhum	276	-	-	DM 34,98 metros mais (7,12 mais para 62,84 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Capacidade vital forçada (% em relação ao predito) (seguimento: 78 semanas)										
1, ECR	não grave ^c	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	60	30	-	DM 3,4% mais (1,03 mais para 5,77 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Capacidade vital forçada (% em relação ao predito) - Evidência de estudos observacionais (seguimento: variação 6 meses para 5 anos)										
9, observacionais	grave ^e	não grave	não grave	não grave	nenhum	299	-	-	DM 0,23 % menor (2,96 menor para 2,51 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Qualidade de vida										
5, ECR e observacionais	não grave	grave ^g	grave ^h	grave ⁱ	nenhum	Resultados variáveis. ECR LOTS não encontrou diferença em relação ao placebo. Estudo de coorte de Gungor 2016 observou queda no score do SF-36 (componente físico) pré tratamento, com melhora significativa nos dois anos após início do tratamento. Estudos menores com resultados inconclusivos.			⊕○○○ MUITO BAIXA	

DM: diferença de médias; ECR: ensaio clínico randomizado; HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; SF-36: *Study 36-Item Short Form Health Survey*. Não foi reduzido nível de evidência pois, por ser estudo observacional, o mesmo já é considerado como alto risco de viés, iniciando como baixa sua qualidade. Além disso, possui bons critérios de qualidade para um estudo observacional como, por exemplo, desenho prospectivo e ajustamento para confundidores através de análise multivariável.

- a. Não foi aumentado o nível de evidência pela alta magnitude do efeito ($HR < 0,5$) e nem reduzido pelo tamanho da amostra (276 pacientes), uma vez que há um relativo equilíbrio entre esses dois fatores na avaliação do GRADE.
- b. ECR, duplo-cego, bem delineado.
- c. Pequeno número de pacientes ($n=90$).
- d. Estudos observacionais ou de intervenção do tipo antes e depois, que comparam o período pós-tratamento com o período pré-tratamento.
- e. Resultados consistentes em estudos com curto e longo período de seguimento.
- f. Resultados incongruentes entre ECR e estudos observacionais.
- g. Qualidade de vida abordada de forma indireta através do componente físico do SF-36, majoritariamente.
- h. Estudos com pequeno número de pacientes.

Fonte: elaboração própria.

3.3.4. Descrição qualitativa dos estudos incluídos

Na Tabela 14 são apresentados, em ordem alfabética, todos os estudos incluídos na revisão, em formato narrativo. As informações foram extraídas com base em seus textos disponíveis em forma de artigo ou resumos de congresso, além de materiais suplementares dos artigos e registro do protocolo quando disponíveis.

Tabela 14: Descrição qualitativa dos estudos incluídos

Autor, ano	Descrição
Alonso-Pérez 2019 ²⁹	<p>Estudo de coorte, reportado em forma de resumo de congresso. Trinta e seis pacientes foram acompanhados por até quatro anos. O objetivo deste estudo foi descrever a progressão radiológica de pacientes com doença de Pompe de início tardio, utilizando ressonância magnética (RM) muscular quantitativa, e correlacionar esses resultados com dados clínicos. O estudo não reporta quantos pacientes recebiam tratamento com alfa-<i>alglicosidase</i>. Durante o acompanhamento foram realizados testes de função muscular, espirometria, avaliação através de escalas a atividade da vida diária e qualidade de vida, e RM muscular quantitativa. O acompanhamento ocorreu uma vez por ano por até quatro anos. A fração gordurosa aumentou significativamente na maioria dos músculos das coxas e do tronco, tanto em pacientes tratados como em pacientes pré-sintomáticos (greenhouse-Geisser $p < 0,05$). Em média, a fração gordurosa aumentou 1,9% ao ano nos pacientes tratados, enquanto aumentou 0,8% nos pacientes pré-sintomáticos. Outros desfechos foram descritos sem identificar as diferenças entre pacientes tratados e não tratados, e por isso não foram incluídos nessa descrição.</p>
Anderson, 2014 ³⁰	<p>Estudo de coorte. Sessenta e dois pacientes foram acompanhados, dos quais 59 recebiam <i>alglicosidase alfa</i> há uma média de 1,3 (DP 0,8) anos no início do recrutamento. A média de idade dos pacientes era 46,5 (DP 13,8) e 37 (60%) eram homens. Os desfechos avaliados foram mortalidade, CVF, uso de suporte ventilatório, TC6min, força muscular e efeitos adversos. Além de avaliar a resposta ao tratamento, o estudo avaliou a relação entre o tempo de tratamento com <i>alfa-<i>alglicosidase</i></i> e a mudança observada nos desfechos de interesse. Não houve relação entre os desfechos CVF e IMC com o tempo de tratamento com <i>alglicosidase</i>. Em relação à CVF, foi observado pequeno aumento durante os primeiros 24 meses, com declínio após esse período. É importante ressaltar que a coorte avaliada apresentava ampla variação desse parâmetro – de 10 a 130% da CVF. Não houve relação entre o tempo de tratamento e o desfecho CVF ($p=0,14$). O desfecho TC6min foi avaliado em 20 pacientes. A distância percorrida pelos pacientes esteve associada ao tempo de tratamento com <i>alglicosidase</i> ($p<0,001$). Após dois anos de tratamento, foi observado uma estabilização, seguida por declínio desse parâmetro após esse período. Foi observada uma relação não linear entre esses dois parâmetros: a distância percorrida aumentou durante os primeiros dois anos de tratamento, e depois entrou em declínio. Importante ressaltar esse resultado deve ser interpretado com cautela, visto que poucos pacientes forneceram dados para tempo de seguimento maior do que 2 anos. Houve relação não linear entre o teste de força muscular e o tempo de tratamento com <i>alglicosidase</i> ($p<0,001$). Da mesma maneira como observado para a distância percorrida no TC6min, houve uma melhora na força muscular durante os dois primeiros anos de tratamento, seguida por declínio desse parâmetro. Em relação ao uso de suporte ventilatório, 57 pacientes foram avaliados nesse desfecho. No início do estudo, 32 pacientes não utilizavam ventilação mecânica; até o fim do seguimento, 31 pacientes (29 em tratamento e dois sem tratamento) permaneceram livres de suporte ventilatório. Em relação a efeitos adversos, um paciente sofreu reação anafilática e dois pacientes necessitaram medicação antes da infusão devido a reações infusionais. Não houve mortes durante o seguimento.</p>

Estudo de coorte multicêntrico. Setenta e quatro pacientes (33 homens [45%]) foram tratados com alfa-glicosidase 20mg/kg bissemanal. Os sujeitos foram divididos de acordo com o tempo de tratamento: grupo A - 12 a 23 meses (n=16), grupo B - 24 a 35 meses (n=14) e grupo C - mais de 36 meses. Os desfechos avaliados foram TC6min, função motora global (avaliada pela escala de *Walton and Garnder-Medwin* [WGM]), CVF, uso de suporte ventilatório, função cardíaca, creatinina quinase, índice de massa corporal (IMC), efeitos adversos e descontinuação do tratamento.

Os pacientes apresentaram aumento na distância percorrida durante o TC6min (n=58; linha de base: 320 [DP 161]; fim do seguimento: 383 [DP 178]; $p<0,0001$), sendo que todos os grupos apresentaram melhora significativa nesse desfecho. A variação nesse parâmetro não apresentou correlação com o tempo de tratamento, idade, idade da primeira infusão, nem com tempo de doença.

A função motora global foi avaliada com a escala WGM. Essa escala foi aplicada em 68 pacientes, e não houve diferença estatística entre a linha de base e o fim do seguimento; 18 pacientes (26%) melhoraram, oito (12%) pioraram e 42 (62%) permaneceram estáveis. Não houve relação entre a melhora nesse desfecho e o tempo de tratamento, idade, idade da primeira infusão, nem com tempo de doença.

A função pulmonar, avaliada pela CVF, aumentou ou permaneceu estável em 45 pacientes (65%) e diminuiu em 24 pacientes (35%). Não houve diferença entre a média da CVF na linha de base (65,2 [DP 26,5]) e após o tratamento (66,5 [DP 26,6]). Seis pacientes deixaram de usar suporte ventilatório e dois iniciaram ventilação não invasiva. Entre os 21 pacientes que continuaram recebendo suporte ventilatório, houve uma redução significativa no tempo diário de ventilação (de 15,6 horas para 12,1 horas, $p=0,005$).

Nove (14%) dos 64 pacientes avaliados com ecocardiografia apresentaram hipertrofia do ventrículo e/ou septo esquerdo. Após 36 meses de tratamento, um paciente apresentou redução da hipertrofia e normalização do quadro. Os outros pacientes não apresentaram alterações significativas.

Em relação ao IMC, 47 pacientes foram avaliados, e não foram observadas diferenças entre a média na linha de base (24,23 [DP 5,3]) e após o tratamento (24,56 [DP 5,3]) ($p=0,10$).

Os níveis de creatina quinase diminuíram em 76% dos pacientes, aumentaram em 17% e em 7% não apresentaram mudanças. Nenhuma correlação significativa foi encontrada entre esses desfechos e fatores como idade, duração do tratamento e atividade física.

Quatro pacientes descontinuaram o tratamento (um por motivos pessoais, dois por piora da condição clínica e decisão pessoal de interromper o tratamento e um por óbito após 34 meses por sepse). Eventos adversos leves foram observados em 4 pacientes (6%) - eritema na face ou no local da injeção, sintomas de gripe, coceira generalizada ou broncoespasmo; esses pacientes foram tratados para os efeitos adversos e continuaram o tratamento com reposição enzimática.

O desenvolvimento de anticorpos anti-alfa-glicosidase foi avaliado em 15 pacientes. Onze (73,3%) apresentaram titulações elevadas, variando entre 1:800 e 1:102.400.

Estudo de coorte multicêntrico. Foram incluídos 40 pacientes (18 homens [45%]) tratados durante um ano com alglucosidase 20mg/kg bissemanal. Os pacientes deste estudo são um subgrupo dos pacientes incluídos estudo de Angelini 2012.³¹ Os pacientes foram avaliados quanto a função motora pelo escore *Gait, Stairs, Gower, Chair* (GSGC), que consiste em caminhar 10 metros, subir 4 degraus de escada, inclinar o corpo para a frente (Manobra de Grower) e levantar-se de uma cadeira. Outros desfechos avaliados incluíram TC6min e função motora global (pela escala WGM).

Após 12 meses de tratamento, os pacientes apresentaram redução significativa no tempo necessário para executar três etapas do teste GSGC: caminhar 10 metros (n=37; de 12,04 segundos para 9,89 segundos; $p<0,05$), levantar-se de uma cadeira (n=29; de 2,9 segundos para 2,4; $p=0,05$) e subir escadas (n=30; de 5,8 segundos para 5,2 segundos; $p=0,04$). Não houve diferença entre o escore geral pré e pós tratamento.

Houve aumento na distância percorrida durante o TC6min (n=32; de 319 metros para 371 metros; $p<0,0005$).

O escore WGM foi aplicado em 37 pacientes: em 29 pacientes (78%) não houve alteração no escore e em 8 pacientes (22%) o escore diminuiu significativamente, o que é clinicamente positivo; nenhum paciente apresentou aumento no escore.

Angelini,
2012³¹

Angelini,
2012³²

Clemens,
2017³³

Resumo de congresso referente a dados integrados a partir de 2 estudos clínicos sequenciais (LOTS [NCT00158600] e sua extensão aberta [NCT00455195]) e o Pompe Registry.⁵⁴ Foram incluídos 68 pacientes (36 homens [53%]) tratados com alfa-*glucosidase*, e o tempo de seguimento foi de até 9 anos. A idade média era 28,7 anos (de 2,7 a 53,6) no início dos sintomas; 34,9 anos (de 5,8 a 61,3) no momento do diagnóstico; e 45,8 anos (de 16 a 70) na primeira infusão.

Na linha de base, 42 pacientes não utilizavam suporte ventilatório; 30 (71%) desses pacientes se mantiveram livres de suporte ventilatório durante o acompanhamento. O declínio anual estimado no % da CVF anterior ao início da *alfa-*glucosidase** foi de 1,3% ao ano, enquanto o observado durante o período de acompanhamento foi de 0,78%.

Na linha de base, 34 pacientes não utilizavam suporte ambulatorial; 18 (53%) desses pacientes mantiveram deambulação independente durante o acompanhamento.

A porcentagem prevista do TC6min aumentou nos primeiros 2-3 anos após o início do tratamento, seguido por um declínio leve nos próximos 3 anos; nos primeiros 6 anos de tratamento houve uma redução absoluta de 6,4%.

Quatro pacientes (5,9%) foram a óbito durante o período de acompanhamento.

Estudo de coorte prospectiva. Foram incluídos 69 pacientes (36 homens [52%]) tratados com *alfa-*glucosidase** 20mg/kg bissemanal por no mínimo 5 meses. A mediana da duração do tratamento foi de 23 meses (de 5 a 47 meses). Vinte desses pacientes também foram incluídos no estudo de Van der Ploeg 2010.⁵⁵ Os desfechos avaliados foram força muscular (avaliada com *Medical Research Council* [MRC] e dinamômetro manual), função muscular (avaliada com *Quick Motor Function Test* [QMFT]), CVF, suporte ventilatório, reações infusionais, descontinuação do tratamento e mortalidade.

Durante o tratamento, a força muscular aumentou em média 1,4% ao ano de acordo com o escore MRC e 4% ao ano de acordo com o dinamômetro manual (ambos $p < 0,001$). Em relação à função muscular, avaliada com QMFT, houve um aumento médio não significativo de 0,7% ao ano.

De Vries,
2012³⁵

Houve uma diminuição da CVF avaliada em decúbito supino (-1,1% ao ano) e estabilização na CVF na posição vertical (0,1% ao ano).

No início do estudo, 25 pacientes utilizavam suporte ventilatório. Após o tratamento, não houve diferença na mediana de horas por dia de ventilação mecânica. O tempo de ventilação mecânica foi reduzido em pelo menos uma hora em 8 pacientes (32%), e um paciente (4%) descontinuou o uso. O tempo de suporte ventilatório aumentou em dois pacientes (8%). Dois pacientes iniciaram o uso de suporte ventilatório noturno.

Doze pacientes (17%) apresentaram uma ou mais reações associadas à infusão. Grande parte dessas reações foram controladas com o uso de medicamentos e diminuição da taxa de infusão. Entretanto, três pacientes foram descontinuados do estudo por ainda apresentarem reações (um por histórico de doença autoimune, um por aumento significativo na titulação de anticorpos e um por resposta insuficiente à reposição enzimática). Dois pacientes morreram de sepsis, eventos considerados não relacionados ao tratamento.

De Vries,
2017³⁴

Estudo de coorte. Artigo referente ao mesmo estudo de De Vries, 2012.³⁵ Foram incluídos 73 pacientes (37 homens [51%]) tratados com *alfa-*glucosidase** 20mg/kg bissemanal, por uma mediana de 35 meses. Foram reportados desfechos relacionados ao desenvolvimento de anticorpos anti-*alfa-*glucosidase**, avaliando a relação entre a titulação observada e o desfecho clínico.

Quarenta e seis pacientes (63%) desenvolveram anticorpos anti-*alfa-*glucosidase** com titulação acima de 1:250. Foi observada grande variação de titulação entre os pacientes. A maior titulação (1:1.337) foi observada seis meses após o início do tratamento; esse paciente apresentou titulação de 1:275 após 36 meses de tratamento. Dezesesseis pacientes (22%) desenvolveram alta titulação ($\geq 1:31.250$); 29 pacientes (40%) apresentaram titulações intermediárias (1:1.250 a $< 1:31.250$); e 28 pacientes (38%) apresentaram nenhuma ou baixa titulação (até 1:1.250). A maior parte dos pacientes (97%) apresentaram uma tendência a redução das titulações com o passar do tempo.

Não houve relação entre a titulação e a eficácia do tratamento.

Treze pacientes (18%) apresentaram reações infusionais, incluindo mal-estar, calafrios e febre. A ocorrência de efeitos adversos foi relacionada com a titulação: somente 1 dos 28 pacientes (4%) com nenhuma ou baixa titulação apresentou alguma reação adversa, 5 de 29 pacientes (17%) com titulação intermediária e 7 de 16 pacientes (44%) com alta titulação apresentaram

	<p>reações adversas. Um paciente com alta titulação foi descontinuado do estudo.</p> <p>Estudo de coorte. Sessenta e quatro pacientes foram acompanhados por oito anos. Foi avaliado a relação entre a efetividade do tratamento e o desenvolvimento de anticorpos anti-alfa-<i>alglicosidase</i>.</p> <p>Os pacientes foram divididos em grupos. Primeiramente, de acordo com o desenvolvimento de anticorpos (negativo - titulações menores de 1:250 [n=14, 21,9%] ou positivo [n=50, 78,1%]). Os pacientes que desenvolveram anticorpos também foram classificados de acordo com a titulação (baixa - titulações entre 1:250 e 1:1250 [n=20, 31,2%], média - titulações entre 1:1.250 e 1:31.250 [n=28, 43,8%] e alta - titulações maiores de 1:31.250 [n=2, 3,1%]). Os pacientes também foram divididos de acordo com o tempo de tratamento com TRE (<36 meses [n=42, 65,6%] ou >36 meses [n=22, 34,3%]).</p> <p>De cada paciente, foi coletado sangue para dosagem de anticorpos em T0 (em média 17,6 meses após o início do tratamento, variando de 0 a 124 meses) e T1 (em média 38,5 meses após o início do tratamento, variando de 4 a 136 meses). A média do tempo entre T0 e T1 foi 25,6 meses (DP 21, de 4 a 96 meses). Para avaliar o estado clínico, os seguintes parâmetros clínicos foram avaliados em T0 e T1: MRC, TC6min, GSGC, CVF na posição sentada e uso de suporte respiratório.</p> <p>A média da duração do tratamento em T0 foi 19,0 (DP 41,3) em pacientes com anticorpos e 11,1 (DP 25,3) em pacientes sem anticorpos; a média da duração do tratamento em T1 foi 40,9 (DP 41,5) em pacientes com anticorpos e 27,0 (DP 26,0) em pacientes sem anticorpos, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A duração do tratamento também foi semelhante entre pacientes com diferentes titulações de anticorpos.</p> <p>Em relação aos parâmetros clínicos avaliados (MRC, TC6min, CVF e GSGC), não houve diferença entre pacientes com ou sem formação de anticorpos, independente do nível de titulação - baixa, média ou alta.</p> <p>Em pacientes tratados <36 meses, foi observada diferença no escore de MRC; nesses pacientes, aqueles sem desenvolvimento de anticorpos apresentaram uma melhora clínica maior do que os pacientes com uma titulação positiva. A variação entre T1-T0 foi 1,92 (DP 1,32) em pacientes que não desenvolveram anticorpos (n=12) e - 0,37 (DP 0,81) em pacientes com anticorpos (n=30; p=0,039).</p> <p>Em pacientes tratados >36 meses, não foram observadas diferenças entre os pacientes de acordo com o desenvolvimento ou não de anticorpos.</p> <p>Não foram identificadas associações entre a formação de anticorpos e o genótipo dos pacientes.</p>
Filosto, 2019 ³⁶	
Forsha, 2011 ³⁷	<p>Artigo referente ao estudo LOTS.⁵⁵ Esse artigo reporta os desfechos cardiovasculares, não reportados anteriormente. Esses desfechos foram avaliados apenas em pacientes acima de 17 anos, totalizando 87 pacientes (59 do grupo <i>alfa-<i>alglicosidase</i></i> e 28 no grupo controle).</p> <p>Na linha de base, 46% dos pacientes apresentavam uma ou mais anormalidades cardíacas, avaliadas por eletrocardiograma e ecocardiografia. Não foi observado efeito do tratamento com <i>alfa-<i>alglicosidase</i></i> sobre parâmetros cardiovasculares.</p>
Gungor, 2011 ³⁸	<p>Resumo de congresso reportando resultados de um estudo de coorte multicêntrico que avaliou o impacto do tratamento com <i>alfa-<i>alglicosidase</i></i> em mortalidade. Foram incluídos 270 pacientes, dos quais 195 receberam <i>alfa-<i>alglicosidase</i></i>.</p> <p>Entre os pacientes tratados, 15 (7,7%) vieram a óbito; entre os pacientes não tratados, 26 (34,7%) vieram a óbito.</p> <p>A sobrevida foi maior entre os pacientes tratados quando comparados ao grupo sem tratamento; e entre pacientes com menor gravidade da doença em comparação a pacientes com maior gravidade.</p>
Gungor, 2013 ³⁹	<p>Estudo de coorte prospectivo e multicêntrico que avaliou o efeito do tratamento com <i>alfa-<i>alglicosidase</i></i> em 163 pacientes. O desfecho avaliado foi fadiga (de acordo com <i>Fatigue Severity Scale</i> [FSS]). Os resultados para esse desfecho foram correlacionados com resultados para os desfechos depressão, força muscular e CVF.</p> <p>Após o tratamento, houve uma diminuição significativa no escore de fadiga de 0,13 pontos por ano, especialmente em mulheres, idosos e os pacientes com menor tempo de doença.</p> <p>A melhora na fadiga foi moderadamente correlacionada com melhora em depressão (R=0,55; IC 95% 0,07 a 0,70), e não houve associação com força muscular ou CVF.</p> <p>Não foram relatados efeitos adversos.</p>

Gungor,
2013⁴⁰

Estudo de coorte prospectivo e multicêntrico que avaliou o efeito do tratamento com alfa-
alglicosidase na sobrevida. Foram incluídos 283 pacientes, com mediana de idade de 48 anos,
dos quais 204 (72%) foram tratados. A mediana do tempo de seguimento foi 6 anos. Além da
sobrevida, foi avaliado o desfecho descontinuação do tratamento.

Ao total, foram reportados 46 óbitos: 28 (61%) no grupo não tratado e 18 (39%) no grupo
tratado com alfa-
alglicosidase. O tratamento com alfa-
alglicosidase esteve associado com
maior sobrevida (HR 0,46; IC 95% 0,22 a 0,95); o resultado se manteve após ajustamento por
idade, sexo, país de residência e severidade da doença (HR 0,41; IC 95% 0,19 a 0,87).

Dezenove pacientes descontinuaram o tratamento durante o seguimento. A mediana do
tempo de tratamento nesses pacientes foi 1,4 anos (de 0,2 a 4,7 anos). Entre as razões para
descontinuação estão: efeitos adversos (n=10), ineficácia do tratamento (n=4), gravidez (n=2) e
desconhecida (n=3).

Gungor,
2016⁷²

Estudo de coorte prospectivo e multicêntrico, incluindo 174 pacientes tratados com alfa-
alglicosidase por pelo menos seis meses. Os desfechos avaliados foram qualidade de vida (de
acordo com SF-36) e participação nas atividades de vida diária (*Rotherdam Handicap Scale*
[RHS]). O escore SF-36 varia de 0 a 100, e o RHS de 0 a 36.

Antes do tratamento, a mediana do escore do componente físico do SF-36 era 31, um valor
reduzido em comparação com o valor da população geral (aproximadamente 50). Em até dois
anos de tratamento, houve um aumento nesse escore de 1,49% ao ano (IC 95% 0,76 a 2,21);
após dois anos de tratamento, o escore se manteve estável. A análise de subgrupo mostrou
que os pacientes menos afetados (sem necessidade do uso de cadeira de rodas ou suporte
ventilatório) apresentaram melhores escores no componente físico quando comparados aos
mais afetados. Em relação ao componente mental do SF-36, os pacientes apresentaram
escores dentro da normalidade antes e durante o tratamento. Entre os domínios que
compõem o componente mental do SF-36, foi observada melhora no domínio vitalidade
durante o tratamento.

O escore da RHS antes do tratamento era de 25, um valor reduzido em comparação à
população geral. O tratamento não apresentou efeito sob esse escore.

Não foram relatados efeitos adversos da terapia de reposição.

O estudo de coorte é referente a dados integrados a partir de 2 estudos clínicos sequenciais
(LOTS, NCT00158600)⁵⁵ e sua extensão aberta (NCT00455195).⁵⁴ O estudo incluiu 30 pacientes
da Holanda e França que iniciaram o tratamento com alfa-
alglicosidase nos dois estudos
citados acima. Os desfechos avaliados incluíram TC6min, MRC, CVF, teste muscular
quantitativo, PEmáx e Plmáx. Esses desfechos foram avaliados em intervalos de 3 a 6 meses
antes e após o início da TRE.

Em relação ao TC6min, no início do tratamento, a distância média percorrida foi de 49% do
previsto (IQR 41% -62%). Durante o tratamento, a distância melhorou durante os primeiros 3
anos. Após esse período, houve um declínio secundário. Após 10 anos, a média do TC6min foi
menor do que no início do tratamento (-22,2% predito, p <0,001). Essa alteração não esteve
associada com o sexo, duração da doença, ou severidade da doença no início do tratamento.
Ao fim do seguimento, 13 pacientes (43%) utilizavam cadeira de rodas, 6 a mais do início do
seguimento. Dois desses pacientes se tornaram totalmente dependentes de cadeira de rodas
(após 2,8 e 8,7 anos de TRE). A força muscular, avaliada através do MRC, também foi menor
após 10 anos de tratamento com TRE. Esse desfecho foi associado ao sexo e à capacidade
ambulatoria no início do tratamento.

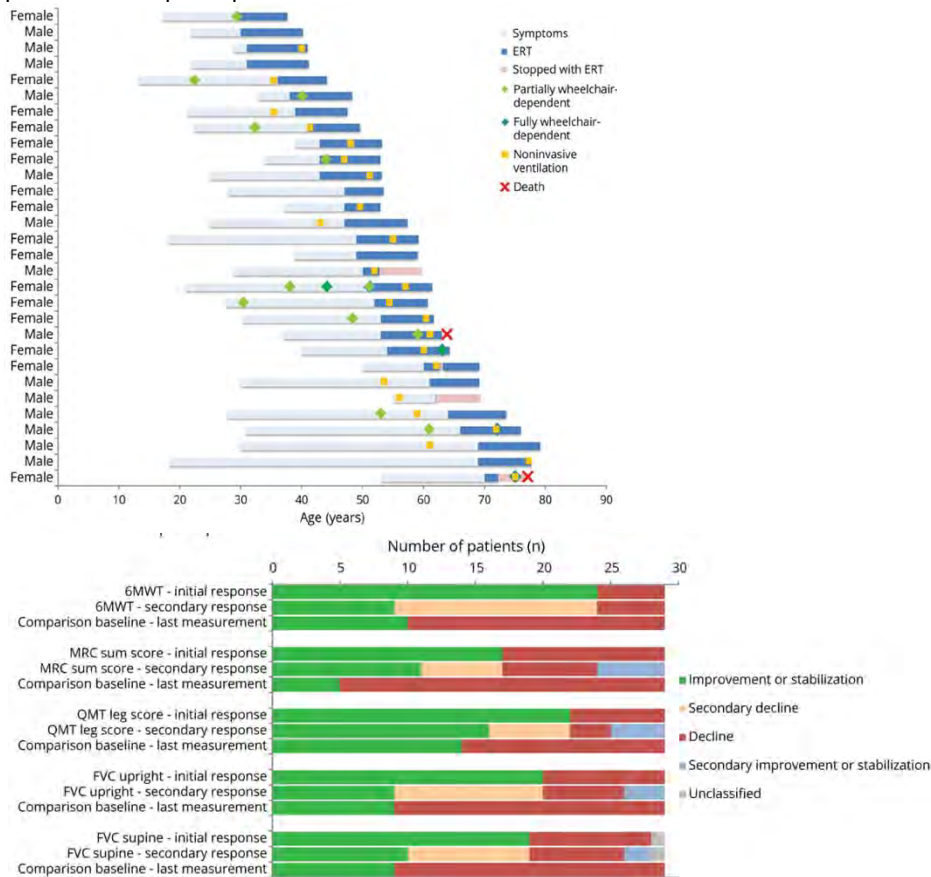
Harlaar,
2019⁴¹

Na linha de base, a CVF na posição vertical foi 54% do previsto (IQR 47% a 68%) e na posição
supina foi de 33% do previsto (IQR 24% a 53%). Em geral, a CVF na posição vertical foi
relativamente estável nos primeiros 5 anos de tratamento. No entanto, após esse período, foi
observado um declínio. Após 10 anos de tratamento, a CVF vertical diminuiu -11% do predito (p
<0,001). A CVF em decúbito dorsal declinou lentamente de maneira linear desde o início do
tratamento (-9,2% do predito no período de 10 anos; p <0,001). Os dados de Plmáx e PEmáx
mostraram um curso estável ao longo de 10 anos de tratamento (-1,8 e -2,5% do predito,
respectivamente, no período de 10 anos; p = NS). Sexo, duração da doença, ou severidade da
doença no início do tratamento não foram associados a esses desfechos. Ao fim do
seguimento, 24 pacientes (80%) necessitavam suporte ventilatório não invasivo, 17 a mais do
que no início do seguimento. Em relação à extrapolação do curso natural da doença, pacientes
tratados com alfa-
alglicosidase apresentaram melhora nos parâmetros de função pulmonar

após 10 anos de tratamento: a CVF na posição vertical foi 13,2% predito maior ($p < 0,001$).

A TRE foi descontinuada em 2 pacientes (1 e 33 meses após o início do tratamento) por reações graves associadas à infusão e alta titulação de anticorpos, podendo afetar a eficácia do tratamento. Em um paciente, o tratamento foi momentaneamente interrompido para tratamento de carcinoma de cólon e carcinoma renal; após, o tratamento com alfa-glicosidase foi reiniciado sem eventos adversos. Um outro paciente interrompeu o tratamento por motivos pessoais (após 28 meses). Esse paciente veio a óbito após dois anos. Um outro paciente foi a óbito durante o uso de alfa-glicosidase. Nenhum óbito foi considerado diretamente relacionado ao tratamento.

As figuras abaixo mostram, respectivamente, o curso clínico de cada paciente avaliado e os padrões de resposta para cada desfecho.



Estudo de corte prospectivo que incluiu 102 pacientes, dos quais 88 (86%) receberam alfa-glicosidase (20mg/kg bissemanal) em algum momento do seguimento; a mediana do seguimento durante o tratamento foi 5 anos (de 0,2 a 7),³. Os desfechos avaliados foram mobilidade, uso ventilação mecânica, força muscular (avaliada com MRC e dinamômetro manual), função muscular (avaliada com QMFT), TC6min, atividades de vida diária (avaliadas com *Rasch-built Pompe specific activity* [R-PAct]) reações infusionais, descontinuação do tratamento e mortalidade. Além de comparar os pacientes pré e pós tratamento, foram estimados parâmetros para a história natural da doença utilizando dados da literatura e assumindo progressão linear dos parâmetros.

Kuperus, 2017⁴²

Antes do tratamento, 32 pacientes eram dependentes de cadeira de rodas; esse número aumentou para 41 ao fim do seguimento.

Em relação a suporte ventilatório, antes do tratamento, 27 pacientes utilizavam ventilação mecânica; ao final do tratamento, esse número aumentou para 35. Todos os parâmetros pulmonares se mantiveram estáveis após o início do tratamento, exceto pela CVF, que diminuiu 2,9% durante os 5 anos de seguimento. Em comparação ao que foi extrapolado para a história natural da doença, os pacientes tratados apresentaram melhoria nos parâmetros pulmonares ($p < 0,005$ para todos os desfechos avaliados).

Durante os primeiros anos (2 a 3) após o início do tratamento, houve uma melhora nos

desfechos força e função muscular. Após esse período, houve estabilização na força muscular avaliada de acordo com o dinamômetro manual, e declínio nas avaliações com MRC e QMFT. Ao fim do seguimento, 59% dos pacientes apresentaram estabilização ou melhora da força muscular de acordo com o MRC; e 89% dos pacientes apresentaram melhora desse desfecho de acordo com o dinamômetro manual. Em comparação com a extrapolação para a história natural da doença, após 5 anos de tratamento os pacientes apresentaram valores superiores nos testes MRC e dinamômetro manual e valores semelhantes para QMFT.

Em relação ao TC6min, houve um aumento inicial na distância percorrida durante os primeiros anos, seguido por um declínio gradual. Após 5 anos de tratamento, a mediana da distância percorrida aumentou de 376 para 416 metros ($p=0,03$) em relação à linha de base, e 69% dos pacientes apresentaram melhoras nesse desfecho.

Em relação às atividades de vida diária, avaliada com R-PAct, houve uma melhora durante os primeiros 2-3 anos de tratamento, seguida por leve declínio. Apesar disso, em 5 anos de tratamento, os valores obtidos para os pacientes tratados foram estatisticamente maiores do que os valores extrapolados para a história natural da doença ($p=0,002$).

Durante o tratamento, 19 pacientes reportaram uma ou mais reações infusionais, que foram controladas com diminuição da velocidade de infusão ou administração de anti-histamínicos ou corticoides. Aproximadamente 60% dos pacientes desenvolveram anticorpos IgG anti-alfa-glicosidase; apenas um paciente teve prejuízo na efetividade do tratamento associado com o desenvolvimento de anticorpos, e esse paciente descontinuou a reposição enzimática. Além desse, outros três pacientes descontinuaram o tratamento; um deles por motivos de segurança (paciente com história de doenças autoimunes e alergias induzidas por droga); e dois por motivos pessoais.

Um total de oito óbitos foram relatados entre os pacientes que receberam alfa-glicosidase; nenhum desses eventos foi considerado relacionado ao tratamento.

O estudo de coorte é referente a dados já incluídos em outros estudos, incluindo o estudo Kuperus 2017.⁴² O presente estudo avaliou o efeito do polimorfismo do gene da enzima conversora de angiotensina I (inserção / deleção [I/D]). Foram incluídos 131 crianças e adultos com doença de Pompe, das quais 112 receberam tratamento com TRE e foram acompanhadas por 5 anos. Foi avaliado o uso de cadeira de rodas e ventilação mecânica, força muscular avaliada por meio de teste muscular manual e dinamômetro manual, TC6min, CVF na posição sentada e em decúbito dorsal e, atividades da vida diária.

A análise transversal na primeira visita não mostrou diferenças entre os genótipos em relação à idade dos primeiros sintomas, diagnóstico, uso de cadeira de rodas ou uso de ventilador. A resposta à TRE ao longo de 5 anos, avaliada por análises lineares de modelos mistos, também não mostrou diferenças significativas entre os diferentes polimorfismos para nenhum dos desfechos avaliados.

Estudo antes e depois com 4 pacientes que foram tratados com alfa-glicosidase (20mg/kg bissemanal) por 1 ano. Foram avaliados os desfechos função pulmonar (avaliada com CVF e volume expiratório forçado), tolerância ao exercício, qualidade de vida (sem a utilização de escalas validadas) e efeitos adversos.

Antes do tratamento, a média da CVF era 73%, e do volume expiratório forçado era 74%; após o tratamento, houve melhora não significativa de ambos os desfechos.

Os pacientes apresentaram boa tolerância ao exercício, e apresentaram aumento nos parâmetros de VO₂ máximo após o tratamento.

Não foram utilizadas escalas validadas para a avaliação da qualidade de vida, mas os pacientes reportaram diminuição de fadiga e melhora da performance diária.

Nenhum efeito adverso foi reportado.

Série de caso. Foram incluídos 73 casos, dos quais 42 (57,5%) apresentavam doença de Pompe juvenil e 21 (28,8%) apresentavam doença de Pompe de início tardio. Os outros 10 pacientes (13,7%) apresentavam doença de Pompe de início recente. Os pacientes foram acompanhados por quatro anos. Os desfechos aqui descritos serão apenas aqueles que possuem resultados estratificados de acordo com o tipo de doença de Pompe (exceto incidência de eventos adversos).

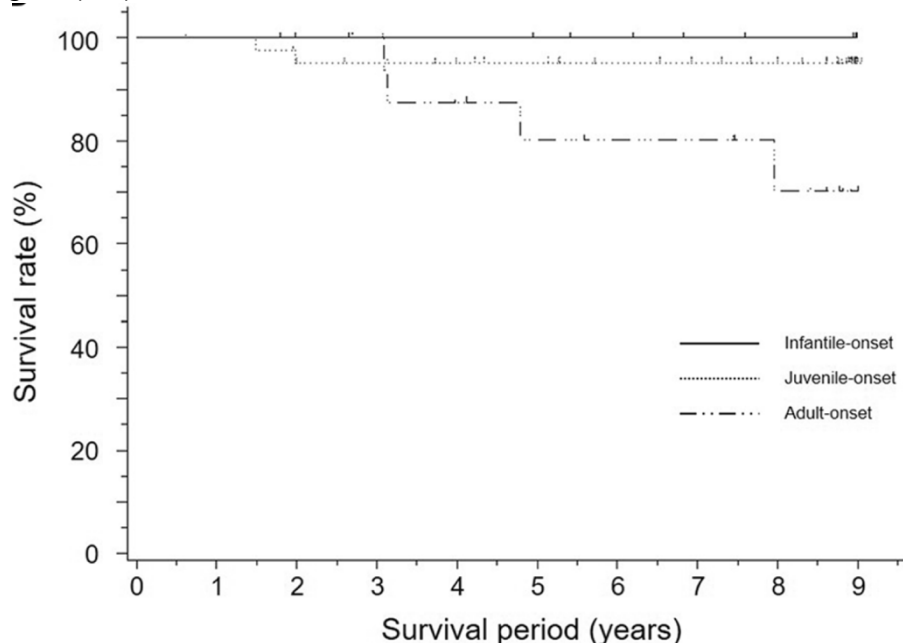
Entre os 62 pacientes com doença de Pompe juvenil ou de início tardio, os sintomas apresentaram melhora em 11 pacientes (2 com início tardio), permaneceram estáveis em 41 pacientes (16 com início tardio) e apresentaram piora em 9 pacientes (1 com início tardio); esse

Kuperus,
2018⁴³

Mazorati,
2012⁴⁴

Nagura,
2019⁴⁵

desfecho não foi avaliado em um paciente com início tardio da doença de Pompe. Todos os óbitos registrados no estudo (n=6) ocorreram em pacientes com a forma juvenil (n=2) ou de início tardio (n=4) da doença de Pompe. A taxa de sobrevivência foi 95,2% (IC 95% 82,1 a 98,8) em pacientes com doença de Pompe juvenil e 70,2% (IC 95% 37,2 a 88,1) em pacientes com doença de Pompe de início tardio (figura abaixo). A causa de óbito foi reportada em 5 casos: progressão da doença (n=3), complicações (n=1; detalhes não descritos), e pneumonia grave (n=1).



Eventos adversos não foram reportados de acordo com o tipo de doença de Pompe. Um total de 145 eventos adversos relacionados a medicamentos foram observados em 29 (39,7%) pacientes, e a taxa cumulativa de eventos adversos durante os 9 anos do estudo foi de 45,7%. Quando esses dados foram analisados em relação à idade do paciente no início do estudo, observou-se uma correlação significativa entre a incidência da taxa de eventos adversos relacionados a idade do paciente ($p=0,010$). Ainda, a taxa de incidência foi significativamente maior para os pacientes com doses mais baixas ($p<0,01$). Em relação a história prévia ao tratamento, a taxa correspondente foi de 5/23 com histórico prévio de tratamento e 23/48 naqueles sem essa história, mostrando diferença ligeira, mas significativa, entre os dois grupos ($P<0,05$).

Resumo de congresso, reporta uma análise *post-hoc* do estudo LOTS, que randomizou 90 pacientes (60 para o grupo alglucosidase e 30 para o grupo placebo).⁵⁵ Avaliou o efeito da alfa-alglucosidase no número de horas em ventilação não invasiva por dia, por meio de avaliação de diários dos pacientes.

Orlikowski,
2001⁴⁶

Na linha de base, 20 pacientes (33,3%) no grupo alfa-alglucosidase e 11 (36,7%) no grupo placebo utilizavam suporte ventilatório não invasivo; o tempo médio de uso era de 8,7 (DP 1,0) horas no grupo alfa-alglucosidase e 7,0 (DP 3,0) horas no grupo placebo. Após 18 meses de tratamento, o número médio de horas de ventilação não invasiva aumentou no grupo placebo e se manteve estável no grupo alfa-alglucosidase, apresentando uma diferença significativa entre os grupos ($p=0,033$). Em subanálise apenas com pacientes que utilizavam suporte na linha de base, a média de horas de suporte ventilatório diário aumentou 1,3 (DP 2,0) no grupo placebo e diminuiu 0,27 (2,0) no grupo alfa-alglucosidase. Essa diferença, entretanto, não foi estatisticamente significativa ($p=0,178$), possivelmente devido ao pequeno número de pacientes.

Orlikowski,
2001⁴⁷

Ensaio clínico não comparado e não cegado. Avaliou o efeito do tratamento com alglucosidase (20mg/kg bissemanal) em 5 pacientes com manifestações graves da doença de Pompe e insuficiência respiratória. A média de idade dos pacientes era de 47,8 (DP 14,39) e 2 (40%) eram homens. Avaliou os desfechos mobilidade, capacidade pulmonar, uso de suporte ventilatório, fadiga, qualidade de vida (SF-36), Glc4, peso, IMC, efeitos adversos e desenvolvimento de anticorpos anti-alfa-alglucosidase.

Na linha de base, todos os pacientes necessitavam de suporte respiratório e tinham sua mobilidade afetada.

O tempo de suporte ventilatório diário reduziu em dois pacientes, não alterou em dois e aumentou em um. Não houve piora nos parâmetros respiratórios. Houve uma melhora moderada na capacidade vital lenta em 2 pacientes.

Em relação à mobilidade, um paciente que antes estava acamado passou a utilizar cadeira de rodas e um paciente que utilizava cadeira de rodas se tornou capaz de caminhar com assistência. Não houve alteração nos outros pacientes.

O desfecho qualidade de vida foi avaliado com SF-36. Três pacientes apresentaram melhora em ambos os componentes físico e mental, e um dos pacientes apresentou leve piora. Para o componente físico, houve um aumento médio de 4,42 (DP 2,66), e para o componente mental de 10,88 (DP 9,53).

Quatro pacientes (80%) apresentaram melhora em relação ao desfecho fadiga. Em geral, o escore aumentou em média 1,20 pontos (DP 0,96).

Houve redução nos níveis plasmáticos e urinários do biomarcador Glc4 entre a linha de base e o fim do seguimento.

Dois pacientes ganharam peso, dois mantiveram-se estáveis e um paciente perdeu peso durante o tratamento. A variação média no IMC foi de -1,2 a 1,0.

Foram reportados 58 casos de efeitos adversos leves a moderados, sendo que cinco deles (em quatro pacientes) foram considerados como relacionados ao tratamento: eritema no local da infusão (dois eventos) e reação infusional envolvendo febre (dois eventos) e câimbra muscular (um evento). Nenhum evento levou a descontinuação da droga. Um efeito adverso grave foi reportado – hemorragia traqueal que ocasionou a morte de um paciente. Esse evento não foi associado ao tratamento.

Todos os pacientes desenvolveram anticorpos IgG anti-alfa- α -glucosidase (com titulações máximas atingindo valores de 400 – 102.400), mas a inibição da atividade enzimática não foi detectada em nenhum paciente. Além disso, não foram identificados sintomas relacionados a reações de hipersensibilidade.

Estudo intervencional não randomizado, que incluiu 17 pacientes, dos quais 14 eram tratados com alfa- α -glucosidase (20mg/kg a bissemanal) por no mínimo 18 semanas (mediana 29 meses). Os desfechos avaliados foram aspectos nutricionais, bioquímicos (colesterol total, HDL, LDL, pré-albumina, albumina, ácido úrico) e de composição corporal (IMC, massa gorda, massa magra). Todos os pacientes realizavam dieta hiperproteica (20-25% de proteína e 40-45% de carboidratos). Durante o estudo, os pacientes foram estimulados a manter a dieta hiperproteica e a realizar atividade física.

Ravaglia,
2010⁴⁸

Na linha de base, a média do IMC era 22,53 (DP 5,46), e ao fim do seguimento houve um aumento médio de 1,0 (DP 1,7). Esse aumento foi estatisticamente significativo, apesar de ser um efeito clinicamente pequeno ($p=0,049$). A massa gorda aumentou em média 2,3 (DP 2,9, $p=0,044$), e houve uma tendência não significativa de aumento de massa magra (média 1,8; DP 0,39, $p=0,099$). Em comparação com os pacientes tratados, pacientes sem tratamento apresentaram redução progressiva do IMC e da massa magra.

Durante o tratamento, houve um aumento nos níveis plasmáticos de albumina (linha de base: 3,9 [DP 0,4]; fim do seguimento: 4,3 [DP 0,5]; $p=0,005$) e pré-albumina (linha de base: 20 [DP 7,3]; fim do seguimento: 23,15 [DP 5,8]; $p=0,004$) durante os primeiros 6 meses, se mantendo elevados até o primeiro ano e depois apresentando uma tendência a diminuir. Houve também um aumento significativo nos níveis de LDL (linha de base: 102,9 [DP 41,2]; fim do seguimento: 125,1 [DP 37,7]; $p=0,035$) e ácido úrico (linha de base: 5,5 [DP 1,5]; fim do seguimento: 6,3 [DP 1,3]; $p=0,03$). Não houve diferenças estatisticamente significativas para outros parâmetros bioquímicos ou de composição corporal.

Regnery,
2012⁴⁹

Estudo de coorte prospectivo. Trinta e oito pacientes receberam alfa- α -glucosidase (20mg/kg a cada 2 semanas) e foram acompanhados por 36 meses. Os desfechos avaliados foram: função motora global (avaliada pela escala WGM), teste de função do braço, força muscular (MRC), TC6min, CVF, horas em ventilação mecânica, qualidade de vida (SF-36), creatinina quinase, desenvolvimento de anticorpos anti-alfa- α -glucosidase, efeitos adversos, descontinuação do tratamento e mortalidade.

Em relação à função motora global, durante os 38 meses de seguimento, todos os pacientes se mantiveram estáveis ou com modesta melhora. A média do escore na linha de base era 4,45

(DP 2,1) e após 38 meses 4,48 (DP 2,46), sem diferença estatisticamente significativa. O tratamento com alfa-glicosidase não levou a alterações no teste de função do braço (n=30), na força muscular (n=38), no tempo para realizar a manobra de Gower (n=36), tempo para caminhar 10 metros (n=23) e tempo para subir 4 degraus (n=21). Para o desfecho TC6min (n=21), houve aumento na distância percorrida após 12 meses (de 312 [DP 165,5] para 344 [DP 165,8]; p=0,006), que se estabilizou até 24 meses (356,4 [DP 155,9]; p=0,033) e então entrou em declínio após 36 meses (325,6 [DP 174,8]; p=0,49).

Não houve melhora no número de horas em ventilação mecânica ou na CVF (n=28). Na linha de base, a média da CVF foi 80,27% do valor predito (DP 14,08); ao fim do seguimento essa média foi 79,19% (DP 18,05).

Em relação ao desfecho qualidade de vida, não houve diferença entre os valores da linha de base e após 36 meses de tratamento.

Houve uma redução de 8,8% na média dos níveis de creatina quinase durante o seguimento. Todos os pacientes tratados desenvolveram anticorpos IgG anti-glicosidase (titulação média 1:3.200, variação entre 1:1.600 e 1:12.800 nos 36 pacientes com baixa titulação), mas apenas dois pacientes (5,3%) apresentaram altas titulações (1:204.800 e 1:819.200). Apenas um desses pacientes apresentou inibição da atividade enzimática.

Em geral, o tratamento foi bem tolerado e os efeitos adversos observados foram classificados como leves a moderados. Todos os casos de reações infusionais foram controlados e prevenidos com o uso de corticoides e anti-histamínicos. Dois pacientes (5,3%) descontinuaram o tratamento, um por declínio na função neuromuscular e outro pelo desenvolvimento de altas titulações de anticorpos (titulação 1:819.200). Não houve óbitos durante o seguimento.

Estudo de coorte referente à descrição de dados do *French Pompe Registry*.

Foram incluídos 158 pacientes tratados com alfa-glicosidase. Os desfechos avaliados foram: TC6min, *Motor Function Measurement*, CVF, PImáx, PEmáx, eventos adversos, descontinuação do tratamento e mortalidade.

Na linha de base, a distância média percorrida no TC6min era de 56,95 (DP 23,64). Durante os primeiros 2,2 anos de seguimento, foi observado um aumento médio de 1,4%/ano (DP 0,5) na distância percorrida durante o TC6min (p<0,01). Após esse período, foi observada uma redução média de 2,3%/ano (p<0,001). Resultados semelhantes foram observados para o *Motor Function Measurement*. Além disso, também para avaliar a progressão dos sintomas relacionados a mobilidade, os pacientes foram classificados em três grupos de acordo com sua capacidade ambulatoria - independentes, necessidade de auxílio e em uso de cadeira de rodas - e em quatro grupos de acordo com sua capacidade de subir escadas - com facilidade, com dificuldade, com auxílio e impossibilitados. A proporção de pacientes em cada grupo foi observada na linha de base e em quatro momentos do seguimento - 2, 3, 4 e 6 anos de seguimento; não houve alteração ao longo do seguimento.

Na linha de base, a CVF na posição vertical era 64,4% do valor predito (DP 26,2). Foi observada uma queda de 0,9%/ano (DP 0,1) ao longo do seguimento (p<0,001). Para a CVF na posição supinada, foi observada uma queda de 0,82%/ano (DP 0,1) ao longo do seguimento (p<0,001). A PEmáx se manteve estável ao longo do seguimento, e a PImáx apresentou um aumento durante os primeiros 1,2 anos seguido de queda durante o restante do seguimento. Além disso, também para avaliar a progressão dos sintomas respiratórios, os pacientes foram classificados em três grupos de acordo com a necessidade de suporte ventilatório - sem uso de suporte ventilatório, uso de suporte não invasivo e uso de suporte invasivo. A proporção de pacientes em cada grupo foi observada na linha de base e em quatro momentos do seguimento - 2, 3, 4 e 6 anos de seguimento; houve um pequeno aumento na proporção de pacientes em uso de suporte respiratório não invasivo a partir do terceiro ano de seguimento.

Quatorze pacientes apresentaram reações infusionais, incluindo reações cutâneas (n=8), dispneia (n=4), edema de língua (n=1) e hipertensão (n=1). Foram reportados dois casos de choque anafilático. Entre esses pacientes, seis descontinuaram o tratamento; um desses pacientes retomou o tratamento após 1,5 anos, sem reincidência reações infusionais. Titulação de anticorpos estavam disponíveis para três desses pacientes; um deles apresentou alta titulação (1:409.600) e os outros dois apresentaram baixas titulações (1:6.400 e 1:1.600). Outros 20 pacientes também descontinuaram o tratamento durante o seguimento, por outros motivos (não reportados).

Quinze pacientes foram a óbito, após uma média de 4,3 anos (DP 2,6) de tratamento. As causas

Semplicini,
2020⁵⁷

	<p>de óbito incluíram: insuficiência respiratória (n=10), morte súbita (n=2), câncer (n=1), sepse (n=1) e hemorragia (n=1). O óbito não foi considerado como relacionado ao tratamento em nenhum dos casos.</p>
<p>Shirilla, 2010⁵⁰</p>	<p>Resumo de congresso com análise retrospectiva de pacientes do <i>Pompe Registry</i>. Foram incluídos 765 pacientes em tratamento com TRE, dos quais 706 recebiam dose de 20 mg/kg bissemanal e 59 haviam realizado ajuste na posologia. A maior parte dos pacientes eram da Europa (58,5%); 71% dos pacientes que necessitaram de ajuste de posologia eram da América do Norte. A média entre o surgimento dos sintomas e o início do tratamento com TRE foi aproximadamente 11 anos. Avaliações na linha de base e em pelo um momento durante o seguimento estavam disponíveis para o desfecho CVF em 325 pacientes (42%) e para o desfecho TC6min em 198 pacientes (26%). Houve um aumento médio de 0,5% na distância percorrida no TC6min. Dados de outros desfechos não foram reportados.</p>
<p>Stockton, 2020⁵⁹</p>	<p>Estudo de coorte referente à descrição de dados do "<i>Pompe Registry</i>", registro multinacional iniciado em 2004 que inclui pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe independente de características clínicas ou demográficas. O desfecho avaliado foi CVF, avaliada na posição vertical, e o início do uso de suporte respiratório. Assim, foram incluídos os pacientes do registro com doença de Pompe de início tardio, sintomáticos, com CVF de até 150% na linha de base (entre 180 e 28 dias antes do início do tratamento) e pelo menos duas avaliações da CVF em um seguimento entre 6 meses e 5 anos após o início do tratamento com TRE. Foram excluídos pacientes com uso de suporte respiratório invasivo na linha de base, além de pacientes cujos dados possivelmente foram incluídos de maneira inadequada (aumentos ou reduções da CVF maiores que 10%/ano).</p> <p>Foram incluídos 396 pacientes. Na linha de base (logo antes do início do tratamento com TRE), a mediana da CVF era 66,9% do valor predito (IQR 49,8 a 85,0). A mediana do seguimento desses pacientes foi 4,0 anos (IQR 2,7 - 4,6); durante esse período, os pacientes incluídos realizaram mediana de 5 avaliações da CVF (variando de 2 a 16), totalizando 2.579 avaliações incluídas na presente análise. A inclinação da curva indicou uma redução de 0,17% (IC 95% - 0,42 a 0,09) do valor predito da CVF a cada ano, sem significância estatística, o que indica que a CVF permaneceu estável durante o tratamento TRE.</p> <p>Resultados semelhantes foram identificados em análise de subgrupo de acordo com a gravidade do acometimento respiratório na linha de base e o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento com TRE. Foi avaliada a relação entre diferentes fatores prognósticos da linha de base e a CVF. A CVF foi associada com sexo (menor em homens), com o tempo entre o diagnóstico ou início dos sintomas e o início do tratamento com TRE e com a idade no início do tratamento com TRE. Essas diferenças se mantiveram ao longo do seguimento, e o tratamento com TRE esteve associado com estabilização da CVF em todos esses subgrupos.</p> <p>Entre os 158 pacientes que não recebiam nenhum tipo de suporte respiratório na linha de base, 26 (16,5%) passaram a receber durante o seguimento; nenhum desses pacientes iniciou suporte respiratório invasivo.</p>
<p>Van Capelle, 2010⁵¹</p>	<p>Ensaio clínico de fase II, não cegado, comparado com coorte histórica de pacientes não tratados. Pacientes com a forma juvenil da doença de Pompe foram tratados com alfa-glicosidase (20/mg/kg a cada 2 semanas) e acompanhados por 36 meses. Os desfechos avaliados foram CVF, função cardíaca, força muscular (MMT e dinamômetro manual), TC6min, desenvolvimento de anticorpos anti-alfa-glicosidase, reações infusionais e parâmetros laboratoriais de segurança.</p> <p>Na linha de base, dois pacientes apresentavam função pulmonar normal e três apresentavam função reduzida (CVF menor do que 80% do valor predito). Após o tratamento, a função pulmonar dos dois pacientes inicialmente normais se manteve estável. Entre os três pacientes que apresentavam função reduzida, houve aumento significativo da CVF em apenas um paciente. Em comparação com a coorte histórica não tratada, os pacientes tratados apresentaram melhora estatisticamente significativa.</p> <p>Na linha de base, três pacientes apresentaram anormalidades cardíacas, e não houve alterações em parâmetros cardíacos durante o estudo.</p> <p>Em relação a força muscular, medida pelo teste muscular manual (MMT) e pelo dinamômetro manual, houve um aumento significativo após o tratamento (MMT: 0,08 pontos/semana [p=0,007]; HHD: 3,0 N/semana [p=0,01]). Pelo MMT, os pacientes atingiram valores semelhantes aos valores esperados em indivíduos saudáveis.</p>

Em relação ao TC6min, houve um aumento médio de 120 metros percorridos (0,7 metros/semana [p=0,045]). Em relação ao teste QMFT, houve um aumento significativo na média do escore total após 3 anos de tratamento (p=0,04).

Todos os pacientes desenvolveram anticorpos IgG anti-alfa-*alglicosidase* entre as semanas 8 e 38 de tratamento. As maiores titulações foram observadas entre as semanas 38 e 74, e variaram entre 1:800 e 1:6.400.

Não foram reportadas reações infusionais, e nenhum paciente necessitou anti-histamínico ou corticosteroide durante ou previamente à infusão.

Os parâmetros laboratoriais de segurança permaneceram estáveis durante o seguimento.

O estudo de coorte referente a descrição de dados de registro do estudo Van der Meijden 2015.⁵² A partir dos dados de registro, o estudo investigou se a TRE reduz o risco de um paciente precisar de cadeira de rodas ou suporte respiratório.

Os critérios de inclusão para analisar o risco de uso de cadeira de rodas foram atendidos por 189 pacientes (idade média de 47 anos; faixa de 18 a 75). Durante o acompanhamento, 126 (67%) iniciaram a TRE. Em uma mediana de seguimento de 5 anos e mais de 1.120 pessoas-anos de seguimento, 46 pacientes se tornaram dependentes de cadeira de rodas, dos quais 16 em uso de TRE. Após o ajuste para duração da doença, sexo e país, a TRE reduziu o risco de uso de cadeira de rodas em 64% (HR 0,36; IC 95% 0,17 a 0,75).

Van der Meijden, 2018⁵³

Para análises do uso de suporte ventilatório, 177 pacientes preencheram os critérios de inclusão (mediana de idade de 46 anos; faixa de 18 a 73). Durante o acompanhamento, 125 (71%) iniciaram a TRE. Em uma mediana de seguimento de 6 anos e mais de 1.190 pessoas-anos de seguimento, 48 pacientes iniciaram o uso de suporte respiratório, dos quais 28 em uso de TRE. Não foi encontrada associação entre a TRE e o risco de uso do respirador (HR 1,23; IC 95% 0,61 a 2,47).

Descrição de dados de registro, totalizando 408 pacientes, dos quais 265 (65%) receberam alfa-*alglicosidase*. A mediana do tempo de seguimento foi 5 anos (variando de 0 a 10 anos). Serão descritos apenas os desfechos para os quais foi possível diferenciar pacientes tratados e não tratados de acordo com a descrição do estudo, que são: fadiga (FSS), sobrevida e mortalidade.

Van der Meijden, 2015⁵²

Houve uma redução significativa nos escores de fadiga após o tratamento (n=163). A proporção de pacientes classificada como fadigados diminuiu de 85% na linha de base para 79% ao fim do seguimento; em relação aos pacientes classificados como severamente fadigados, essa proporção diminuiu de 68% para 55%.

Em relação a sobrevida, pacientes tratados apresentaram chance 59% menor de vir a óbito em comparação com pacientes não tratados. Isso significa cerca de 1 ano de vida ganho a cada 8 anos de tratamento. Esses mesmos dados também foram reportados no estudo de Gungor et al., 2013.⁴⁰

No total, 54 pacientes vieram a óbito durante o seguimento. Entretanto, o estudo não descreve quantos desses pacientes estavam em uso de alfa-*alglicosidase*.

Van der Ploeg, 2010 (estudo LOTS)⁵⁵

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico. Noventa pacientes foram randomizados (2:1) para receber alfa-*alglicosidase* (20mg/kg a cada 2 semanas) ou placebo. O tempo de seguimento foi de 78 semanas. 60 pacientes foram randomizados para o grupo alfa-*alglicosidase* e 30 para o grupo placebo. Na linha de base, a única diferença estatisticamente significativa entre os grupos foi a idade do início dos sintomas (30,3 [DP 12,3] no grupo tratado e 23,9 [DP 11] no grupo controle; p=0,02). Para as outras características, os grupos eram similares: 57% de homens no grupo tratado e 37% no grupo controle (p=0,12), idade média da primeira infusão 45,3 (DP 12,4) no grupo tratado e 42,6 (DP 11,6) no grupo controle (p=0,32); e média de duração da doença 9,00 (DP 6,3) no grupo tratado e 10,10 (DP 8,40) no grupo controle (p=0,48). Os desfechos avaliados foram TC6min, CVF, P1máx, PE máx, força muscular (avaliado com *Quantitative muscle test* [QMT] em membros inferiores e superiores), qualidade de vida (avaliado com SF-36), desenvolvimento de anticorpos anti-*alglicosidase*, inibição da atividade e da captação enzimática, efeitos adversos, reações infusionais, descontinuação do tratamento e mortalidade.

Cinquenta e cinco pacientes (91,7%) no grupo alfa-*alglicosidase* e 26 (86,7%) no grupo placebo completaram o estudo (78 semanas).

Após 78 semanas de tratamento, a média da distância percorrida no TC6min no grupo alfa-*alglicosidase* aumentou 25,13 metros (linha de base: 332,2 [DP 126,7]; 78 semanas: 357,9 [DP 141,3]) e no grupo placebo diminuiu 2,99 metros (linha de base: 317,9 [DP 132,3]; 78 semanas:

313,1 [DP 144,7]), uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de 28,12 metros (IC 95% 2,07 a 54,17, $p=0,03$).

Em relação ao desfecho CVF, expressa como o percentual do valor predito, houve um aumento de 1,2% no grupo alfa- α -glucosidase (linha de base: 55,4 [DP 14,4]; 78 semanas: 56,7 [DP 16,3]) e diminuição de 2,2% no grupo placebo (linha de base: 53,0 [DP 15,7]; 78 semanas: 50,7 [DP 14,9]), uma diferença significativa entre os grupos de 3,40% (IC 95% 1,03 a 5,77; $p=0,006$). A Plmáx, também expressa como o percentual do valor predito, aumentou 3,48% no grupo alfa- α -glucosidase (linha de base: 40 [DP 19,7]; 78 semanas: 43,7 [DP 21,0]) e diminuiu 0,35% no grupo placebo (linha de base: 42,6 [DP 21,0]; 78 semanas: 41,7 [DP 19,3]), uma diferença não significativa entre os grupos de 3,83% (IC 95% -0,60 a 8,26; $p=0,09$). Em relação à PEmáx, houve um aumento de 3,24% no grupo alfa- α -glucosidase (linha de base: 32 [DP 12,1]; 78 semanas: 35,1 [DP 13,3]) e diminuição de 0,56% no grupo placebo (linha de base: 30,8 [DP 12,0]; 78 semanas: 30,5 [DP 13,1]), uma diferença significativa entre os grupos de 3,80% (IC 95% -3,43 a 2,31; $p=0,04$).

Em relação ao desfecho força muscular, houve uma diferença não estatisticamente significativa entre os grupos favorecendo o uso de alfa- α -glucosidase ($p=0,11$ para membros inferiores e $p=0,19$ para membros superiores).

A média do escore para o componente físico do SF-36 na linha de base foi semelhante entre os grupos (34,3 [DP 8,9] no grupo alfa- α -glucosidase e 34,9 [DP 7,3] no grupo placebo). Após 78 semanas, essa média aumentou para 35,1 [DP 9,8] no grupo alfa- α -glucosidase (aumento de 0,8 pontos) e para 36,5 [DP 9,6] no grupo placebo (aumento de 1,16 pontos), uma diferença não significativa entre os grupos ($p=0,83$).

Treze pacientes (22%) no grupo alfa- α -glucosidase e 6 (20%) no grupo placebo apresentaram efeitos adversos. A maior parte dos efeitos adversos foram classificados como leves ou moderados, e não considerados relacionados à intervenção. Os efeitos adversos mais comuns foram quedas, nasofaringite e cefaleia. Reações anafiláticas, alergia, reações infusionais incluindo urticária, rubor, hiperidrose, desconforto torácico, vômito e hipertensão ocorreram em 5 a 8% dos pacientes no grupo alfa- α -glucosidase e não foram reportadas no grupo placebo. Três pacientes (5%) no grupo alfa- α -glucosidase apresentaram reação anafilática (reações respiratórias e edema de língua); 2 deles foram positivos para IgE anti-alfa- α -glucosidase, e 2 deles descontinuaram o estudo. No grupo placebo, um paciente se retirou do estudo devido a dores de cabeça.

Entre os pacientes tratados com α -glucosidase, 59 foram avaliados para a presença de IgG anti-alfa- α -glucosidase, e todos testaram positivo. O tempo mediano para soroconversão foi de 4 semanas (entre 3,6 e 12). A mediana da titulação máxima atingida pelos pacientes foi de 1:6.400, e a mediana do título final foi 1:1.600. Não foi encontrada associação entre a titulação de IgG e desfechos de eficácia ou segurança. Nenhum paciente testou positivo para a inibição da atividade enzimática, mas 18 (31%) testaram positivo para a inibição da captação enzimática.

Um paciente (1,7%) no grupo alfa- α -glucosidase veio a óbito, por acidente vascular cerebral.

Extensão do estudo LOTS,⁵⁵ aberto, com duração de 26 semanas (totalizando 104 semanas de tratamento). Todos os pacientes receberam alfa- α -glucosidase 20mg/kg a cada 2 semanas. Cinquenta e cinco (92%) pacientes inicialmente randomizados para o grupo α -glucosidase e 26 (87%) dos pacientes inicialmente randomizados para o grupo placebo completaram as 104 semanas de seguimento. Além disso, 28 (47%) pacientes inicialmente randomizados para o grupo α -glucosidase e 13 (43%) para o grupo placebo completaram 130 semanas de seguimento (a extensão até 104 semanas foi possível apenas para pacientes tratados em centros localizados nos Estados Unidos da América).

O benefício observado durante a primeira fase do estudo foi mantido nos pacientes inicialmente randomizados para o grupo α -glucosidase. A distância percorrida no TC6min aumentou 21,3 metros [DP 78] após 104 semanas de tratamento. A CVF aumentou 0,8% [DP 6,7] do valor predito após 104 semanas de tratamento.

Para os pacientes previamente randomizados para o grupo placebo, após 26 semanas de tratamento houve um aumento médio de 4,2 metros [DP 23,8] no TC6min e uma redução de 1% [DP 5,4] do valor predito de CVF.

Não foram reportadas reações anafiláticas ou óbitos durante a extensão.

Van der Ploeg, 2016⁵⁸

Ensaio clínico não comparado, exploratório, não cegado e multicêntrico. Dezesesseis pacientes foram tratados com alglucosidase (20mg/kg a cada duas semanas) por 6 meses. Na linha de base, a idade média dos pacientes era 51,6 anos (DP 13,69) e 7 (43,8%) eram homens. Os desfechos avaliados foram TC6min, função muscular (avaliada com QMFT), CVF, conteúdo de glicogênio muscular, efeitos adversos, reações infusionais, descontinuação do tratamento e mortalidade.

Após seis meses de tratamento, houve aumento significativo na distância percorrida no TC6min (n=15; linha de base: 449,9 [DP 208,01]; fim do seguimento: 471,2 [DP 223,60]; p=0,02), e no QMFT (n=15, linha de base: 44,5 [DP 11,87]; fim do seguimento: 46,8 [DP 12,31]; p=0,04). Não houve diferença estatisticamente na CVF (n=15, linha de base: 76,4 [DP 15,63]; fim do seguimento: 77,6 [DP 28,46]; p=0,67).

Foi avaliada a relação entre as características histológicas de biopsias musculares dos pacientes e os parâmetros funcionais avaliados. A redução do conteúdo de glicogênio no quadríceps foi apresentou correlação com a função muscular (r=-0,84, p=0,004), mas não com a distância percorrida no TC6min (r=-0,42, p=0,26).

Foram reportados 24 casos de efeitos adversos relacionados ao tratamento, em um total de 6 (35,5%) pacientes; todos eles foram classificados como leves ou moderados. Um efeito adverso grave foi reportado, mas não foi considerado como relacionado ao tratamento. Quatro pacientes (25%) apresentaram reações infusionais. Nenhum paciente descontinuou o estudo ou foi a óbito durante o tratamento.

Vianello, 2013⁵⁶

Ensaio clínico não randomizado, conduzido em pacientes com grande acometimento pulmonar, que necessitavam de suporte ventilatório em casa, comparado com coorte histórica não tratada. Os pacientes incluídos receberam alfa-alglucosidase (20mg/kg a cada duas semanas). Os desfechos avaliados foram hospitalização, número de horas em ventilação mecânica, CVF, efeitos adversos graves, reações infusionais e mortalidade.

Em comparação com a coorte controle, os pacientes que receberam tratamento apresentaram uma taxa menor de hospitalizações por ano (grupo controle: 0,42 [IC 95% 0,2 a 0,76]; grupo tratado: 0,96 [IC 95% 0,62 a 1,42]; p=0,03).

O número de horas em ventilação mecânica foi significativamente menor no grupo tratado (12,5 [DP 7,6]) em comparação com a coorte histórica (19 [DP 14,3]; p=0,004) e com o tempo na linha de base (17,3 [DP 3,1]; p=0,006). Houve associação leve entre o número de horas em ventilação e o número de hospitalizações (r=0,17; p=0,0001).

Não houve diferença significativa entre os grupos ou entre a linha de base e o fim do tratamento em relação à CVF.

Não houve relatos de efeitos adversos graves, reações infusionais, ou óbitos entre os pacientes tratados.

CVF: capacidade vital forçada; DP: desvio padrão; FSS: *Fatigue Severity Scale*; GSGC: *escore Gait, Stairs, Gower, Chair*; HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IMC: índice de massa corporal; IQR: intervalo interquartil; MRC: *Medical Research Council*; PEMáx: pressão expiratória máxima; Plmáx: pressão inspiratória máxima; QMFT: *Quick Motor Function Test*; R-PAct: *Rasch-built Pompe specific activity*; RHS: *Rotherdam Handicap Scale*; SF-36: *Study 36-Item Short Form Health Survey*; TC6min: teste de caminhada de 6 minutos; TRE: terapia de reposição enzimática; WGM: escala de *Walton Gardner Medwin*. Fonte: elaboração própria.

3.3.5. Revisões sistemáticas identificadas na literatura

Foi identificada uma revisão sistemática recente avaliando a TRE em pacientes com doença de Pompe de forma tardia.⁷³ Importante salientar que revisões sistemáticas não consistem de fontes primárias de evidência, por esse motivo consta seu descritivo em separado, de forma a contrastar os seus achados com os achados da revisão sistemática realizada para esse pedido de incorporação.

Schoser et al. 2017: Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis

A questão de pesquisa dessa revisão sistemática, estruturada no formato PICO, é apresentada na Tabela 15.

Tabela 15: Questão de pesquisa da revisão sistemática de Schoser e colaboradores, estruturada no formato PICO

População (P)	Pacientes com doença de Pompe de início tardio.
Intervenção (I)	TRE com alfa- <i>alglucosidase</i> .
Comparação (C)	Placebo ou ausência de tratamento.
Desfechos (O)	TC6min, CVF, sobrevida, uso de ventilação mecânica.
Delineamento	ECR (e suas extensões), estudos observacionais, <i>single-arm trials</i> , séries de caso com mais de 2 pacientes

CVF: capacidade vital forçada; ECR: ensaio clínico randomizado; TC6min: teste de caminhada de 6 minutos; TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: Elaboração própria.

Não é descrita a existência de protocolo para a revisão. A busca por estudos foi realizada nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Cochrane CENTRAL, usando estratégia ampla, com processo de seleção feito por dois investigadores independentes. A data da realização da busca não está clara. Também não está claro se a extração de dados se foi feita por dois investigadores de forma independente. Foi realizada metanálise, utilizando abordagem Bayesiana, com modelo polinomial fracionário. Também inclui modelagem para variáveis tempo dependentes e meta-regressão para investigar heterogeneidade. A qualidade da evidência não foi avaliada ou contextualizada.

Foram incluídas 22 publicações, referentes a 19 estudos, apenas 1 ECR - estudo LOTS.⁵⁵ O total de pacientes nos estudos incluídos era de 826; porém, após a retirada de pacientes duplicados entre os estudos, o número final de pacientes foi 438. Essa revisão sistemática também incluiu estudos avaliando a história natural da doença. Os principais resultados são apresentados abaixo, de acordo com o desfecho.

- Mortalidade: pacientes tratados com alfa-*alglucosidase* apresentaram uma taxa de mortalidade quase 5 vezes menor do que pacientes não tratados (razão de taxas: 0,21; intervalo de credibilidade 0,11 a 0,41; Figura 7);
- CVF: reportada em 11 estudos, com 298 pacientes tratados e 153 não tratados. Tempo de seguimento variou de 3 a 48 meses. Em média, a taxa de CVF aumentou 1,4% após 2 meses de tratamento, retornando ao valor da linha de base em 36 meses e em seguida apresentando um leve declínio;

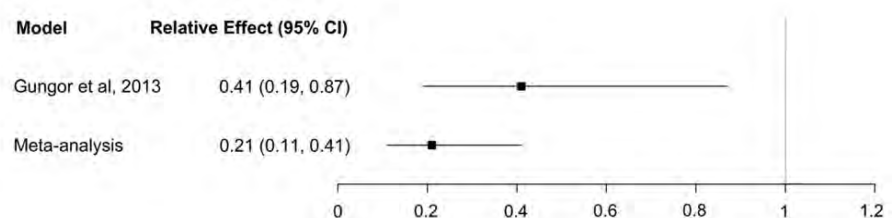
- TC6min: reportado em 8 estudos, com 171 pacientes tratados e 30 não tratados. Tempo de seguimento variou de 3 a 75 meses. Em média, a distância percorrida aumentou 43 metros após 12 meses de tratamento. Análises mostraram que as melhoras mais expressivas ocorrem até o vigésimo mês de tratamento, sendo então estabilizadas;
- Ventilação mecânica: a proporção de pacientes utilizando ventilação foi constante entre os pacientes tratados, e aumentou nos pacientes não tratados.

A revisão sistemática de Schoser e colaboradores realizou busca ampla e adequada. A sua lista de referências foi revisada, mas não foram identificados estudos adicionais para a inclusão na revisão sistemática desse relatório.

Os resultados da revisão sistemática de Schoser e colaboradores são mais favoráveis à incorporação da alfa-glicosidase do que aqueles obtidos na revisão sistemática desse relatório. As medidas encontradas na revisão sistemática desse relatório foram mais conservadoras do que as medidas apresentadas pela revisão sistemática de Schoser e colaboradores, incluindo a estimativa de redução de mortalidade (59% e não 79%). O HR de 0,41 está galgado em um estudo de maior qualidade do que o conjunto de estudos utilizados para apresentar a razão de taxas de 0,21 por Schoser e colaboradores (Figura 7). Para desfechos de TC6min e CVF, as duas revisões apresentam achados semelhantes, discretamente mais favoráveis na revisão de Schoser e colaboradores.

Figura 7: Resultados da metanálise de mortalidade da revisão sistemática de Schoser e colaboradores

Fig. 2 Comparison of estimated effects according to the meta-analysis and Gungor et al. [16] study



Os resultados são comparados com a coorte de Gungor et al., 2013.⁴⁰ Fonte: adaptado de Schoser et al, 2017.⁷³

Uma limitação da metanálise de Schoser e colaboradores é que não foi feita uma adequada contextualização da evidência. Não é apresentada avaliação dos estudos individuais, e não é contextualizada nem mesmo a influência de diferentes delineamentos. Por exemplo, há combinado os estudos LOTS (ensaio clínico randomizado com 90

pacientes), a coorte comparada de Gungor 2013 (283 pacientes, com adequado ajustamento para confundidores), e há a inclusão de séries de casos com pelo menos 2 pacientes.

As conclusões da revisão de Schoser e colaboradores são semelhantes às conclusões da revisão conduzida no presente relatório; contudo, as conclusões de Schoser e colaboradores estimam que o benefício é maior do que aquele que apresentamos. Entendemos que a revisão sistemática de Schoser e colaboradores possui alguns pontos de atenção, em especial por não abordar adequadamente a qualidade dos estudos subjacentes, e optamos por uma postura mais conservadora por julgarmos que é uma informação mais confiável para tomada de decisão.

Na Tabela 16 é apresentada a apreciação do rigor metodológico de acordo com o AMSTAR-2. Por não haver ainda tradução do instrumento para o português, o mesmo é apresentado com as questões na versão original. Diferentemente do AMSTAR-1, nessa versão não é atribuído um escore geral, mas sim a apreciação qualitativa dos domínios.²⁵

Tabela 16: Avaliação do rigor metodológico da revisão sistemática de Schoser e colaboradores, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2

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

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Não
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Sim

Nota: Questões em inglês uma vez que não há tradução formal do instrumento para a língua portuguesa. ^a Não há menção de protocolo no estudo. ^b Menciona apenas para o processo de seleção dos estudos. Fonte: elaboração própria.

3.4. Considerações sobre a revisão sistemática da literatura

A presente revisão sistemática incluiu 23 estudos reportados em 30 publicações que avaliaram a eficácia e segurança de alfa-*glucosidase* no tratamento de pacientes com doença de Pompe de início tardio. Os dados desses estudos mostraram que pacientes tratados com alfa-*glucosidase* apresentaram melhora em desfechos clínicos de interesse e boa tolerabilidade ao tratamento.

Pacientes tratados com alfa-*glucosidase* apresentaram risco 59% de mortalidade inferior em comparação a pacientes não tratados, em estudo observacional que acompanhou os pacientes por uma mediana de 6 anos. Em termos absolutos, essa redução repercutiu em uma taxa anual absoluta de aproximadamente 2 a 4%. Sumarizando os dados de estudos não comparados, com mediana de seguimento de 3 anos, a taxa bruta de mortalidade foi de 3,98% entre pacientes tratados com alfa-*glucosidase*.

Em relação ao desfecho capacidade funcional, avaliado com o TC6min, o tratamento com alfa-*glucosidase* foi associado a aumento na distância percorrida, especialmente durante os primeiros anos de tratamento. Em comparação com placebo, a diferença foi de 28,12 metros; a qualidade da evidência para esse desfecho foi considerada como moderada, sendo penalizada pelo pequeno número de pacientes avaliados (n=90). A partir da metanálise de estudos não comparados, observou-se que pacientes tratados com alfa-*glucosidase* apresentaram um aumento médio de 34,98 metros na distância percorrida no teste, comparando valores antes e após o tratamento. Dados da literatura indicam que aumentos de 14 a 35 metros na distância percorrida no TC6min parecem ser clinicamente relevantes para os pacientes.⁷⁴

O tratamento com alfa-*glucosidase* também esteve associado a estabilização da função respiratória, avaliada de acordo com a capacidade vital forçada no ECR e em nove estudos observacionais não comparados. Por se tratar de uma doença degenerativa, a falta

de tratamento acelera o processo de complicação respiratória, mostrando a relevância do tratamento para a estabilização desses parâmetros.

As principais limitações dessa revisão estão relacionadas ao caráter raro da doença - baixo número de estudos clínicos identificados, com poucos pacientes, restrição de desfechos avaliados e escassez de dados de longo tempo de seguimento - foi identificado um ECR avaliando 90 pacientes com tempo máximo de seguimento de 78 semanas.^{37,41,54,55} Por razões éticas, normalmente ECRs tem período de seguimento curto, para que pacientes do grupo controle passem a receber a intervenção caso seja demonstrada a sua efetividade; nesse caso, geralmente o seguimento dos pacientes continua em estudos de extensão. Também por motivos éticos, consideramos improvável a condução de novos ECRs comparando alfa-*alglicosidase* a placebo, visto que já existem dados mostrando a sua efetividade. Outra limitação da revisão é que apenas um dos estudos observacionais identificados era comparado, e todos os outros consistiam de estudos não comparados.^{38,40} Ademais, é que não é possível precisar o número de pacientes distintos avaliados no total, visto que é provável que haja sobreposição de pacientes entre os diferentes estudos; estima-se que esse número esteja entre 926 e 1.035 pacientes.

Por outro lado, esta revisão tem vários pontos fortes. A pesquisa abrangeu várias bases de dados, não foram incluídos filtros de delineamento de estudo ou restrições de data e idioma de publicação, tornando improvável que qualquer estudo relevante não fosse identificado. Todo o processo de seleção de estudos e extração de dados foi realizado por dois revisores independentes. Foram incluídos diferentes delineamentos de estudo, incluindo estudos observacionais não comparados, o que é essencial em uma revisão sistemática relacionada a doenças raras. Quando possível, dados dos principais desfechos clínicos de interesse foram metanalisados, e os dados de todos os estudos incluídos foram sumarizados de maneira narrativa. Além disso, usamos as ferramentas atuais para avaliação de risco de viés, como RoB 2.0, e foi realizada avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários através da metodologia GRADE para tornar os resultados ainda mais transparentes. Ademais, revisões sistemáticas foram identificadas, descritas e avaliadas, como fonte de evidência complementar. Foi identificada uma revisão sistemática de boa qualidade, e seus resultados são semelhantes aos resultados da revisão sistemática conduzida, apresentando inclusive estimativas de maior benefício do tratamento com alfa-*alglicosidase*.

4. Avaliação de custo-efetividade

4.1. Objetivos

Para a presente avaliação, a questão de pesquisa foi definida como: “Qual é a custo-efetividade da alfa-*glucosidase*, comparada aos cuidados usuais, em pacientes com doença de Pompe de início tardio?”. Seus componentes descritos na Tabela 17.

Tabela 17: Questão de pesquisa estruturada

População	Pacientes com doença de Pompe de início tardio
Intervenção	TRE com alfa- <i>glucosidase</i>
Comparação	Cuidados usuais (sem tratamento específico)
Desfechos	Razão de custo-efetividade incremental (RCEI), em reais/anos de vida ganho (AVG)
Modelo	Modelo de Markov, avaliando custo-utilidade (AVG)

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

Nesse contexto, realizamos dois modelos de custo efetividade:

- Modelo 1: modelo de custo-efetividade, replicando a análise realizada pela CONITEC, apresentada no relatório número 481 (*Alfa-*glucosidase* como terapia de reposição enzimática na doença de Pompe*) de outubro de 2019.¹⁸
- Modelo 2 (suplementar): modelo de custo-utilidade, baseado no modelo originalmente apresentado por Kanters et al. 2017.⁷⁵

4.2. Modelo 1 – Replicação da análise CONITEC

Para responder à questão de interesse, foi realizada replicação do modelo utilizado pela CONITEC no Relatório número 481 (*Alfa-*glucosidase* como terapia de reposição enzimática na doença de Pompe*), de outubro de 2019, com ajuste de custos para o novo valor proposto para a incorporação de alfa-*glucosidase*.¹⁸

4.2.1. Validação da replicação da estrutura do modelo original

O modelo original foi desenvolvido pela CONITEC utilizando o software TreeAge pro 2019. Contudo, os arquivos originais do modelo não estão disponíveis. O modelo original contido no relatório foi então replicado com base nos seguintes dados obtidos nas seguintes localizações (do relatório original):

- Página 58 - “Figura 7. Curvas de sobrevida para pacientes com DP tardia tratados com a terapia de reposição enzimática (TRE) e cuidados de suporte.”
- Página 59 - “Figura 8. Curvas de perda de função motora para pacientes com DP tardia tratados com a terapia de reposição enzimática (TRE) e cuidado suporte.”
- Página 61 - “Tabela 17. Descrição dos parâmetros necessários para alimentar o modelo de Markov para tratamento da doença de Pompe tardia.”
- Página 62 - “Figura 9. Modelo de Markov para o tratamento da doença de Pompe tardia.”

A estrutura e os parâmetros gerais foram obtidos da figura com a estrutura do modelo e com a tabela com parâmetros gerais. As probabilidades de transição e de mortalidade foram obtidas a partir das figuras das curvas de sobrevida e de perda de função motora, sendo as probabilidades extraídas através da versão online do software WebPlotDigitizer.⁷⁶

Uma vez que as informações disponíveis no relatório são insuficientes para replicar exatamente os resultados obtidos, o modelo foi desenvolvido em paralelo por dois programadores independentemente, com discussão posterior, de forma a definir a estrutura final a ser utilizada, com base na conformidade dos resultados com o apresentado na seção de resultados do mesmo relatório. Na Tabela 18 são apresentados os resultados comparando os modelos original e replicado, sem atualização dos dados de custos. Os resultados mais críticos, em relação à efetividade incremental e à razão de custo efetividade incremental são parecidos. A maior diferença está na efetividade bruta, a qual no modelo replicado encontrou sobrevida um ano menor tanto para o grupo de cuidados usuais, quanto para o grupo com uso de alfa-*glucosidase*, implicando em uma redução do custo de TRE na ordem de 10%, com a RCEI sendo reduzida consequentemente em 10%.

Tabela 18: Comparação entre os resultados do modelo original e do modelo replicado

Modelo	Estratégia	Custos (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (AVG)	Efetividade incremental (AVG)	RCEI
Original	Cuidados usuais	15.356	10.352.436	8,518	1,951	R\$ 5.306.919 / AVG
	Alfa- <i>glucosidase</i>	10.367.792		10,469		
Replicado	Cuidados usuais	11.566	9.355.107	7,513	1,948	R\$ 4.802.917 / AVG
	Alfa- <i>glucosidase</i>	9.366.673		9,461		

AVG: anos de vida ganho; RCEI: razão de custo-efetividade incremental. Fonte: elaboração própria.

4.2.2. População em estudo

A população do modelo foi de adultos com doença de Pompe de início tardio livres de ventilação mecânica e cadeira de rodas devido à perda de função motora. O caso-base foi considerado o mesmo do modelo original, com idade de 49 anos e peso médio de 65,8kg, conforme o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).^{77,78} Importante salientar que o modelo utilizou caso base da população adulta, com maior consumo de alfa-
alglicosidase em comparação a crianças e adolescentes com doença de Pompe de início tardio.

4.2.3. Intervenção proposta

A intervenção de interesse foi alfa-
alglicosidase. A dose utilizada foi correspondente à dose de bula, de 20 mg/kg, correspondentes a 27 ampolas de alfa-
alglicosidase 50 mg para o tratamento de um adulto com peso médio de 65,8 kg. Foram consideradas aplicações a cada duas semanas, correspondendo a 26 aplicações ao ano.

4.2.4. Comparadores

O comparador é o tratamento com a ausência de tratamento específico, sendo realizado apenas os cuidados usuais da doença.

4.2.5. Estrutura do modelo

A perspectiva da análise é a do sistema único de saúde do Brasil (SUS). O modelo foi baseado em ciclos anuais, com um horizonte temporal de 30 anos, tempo no qual a maioria dos pacientes foram a óbito na projeção modelada. Foi aplicada a correção de meio de ciclo conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.⁷⁹ A efetividade foi calculada em AVG e os custos foram calculados em reais do Brasil (R\$). O modelo de Markov foi desenvolvido em TreeAge Pro 2020.

O modelo consiste em três estados de saúde:

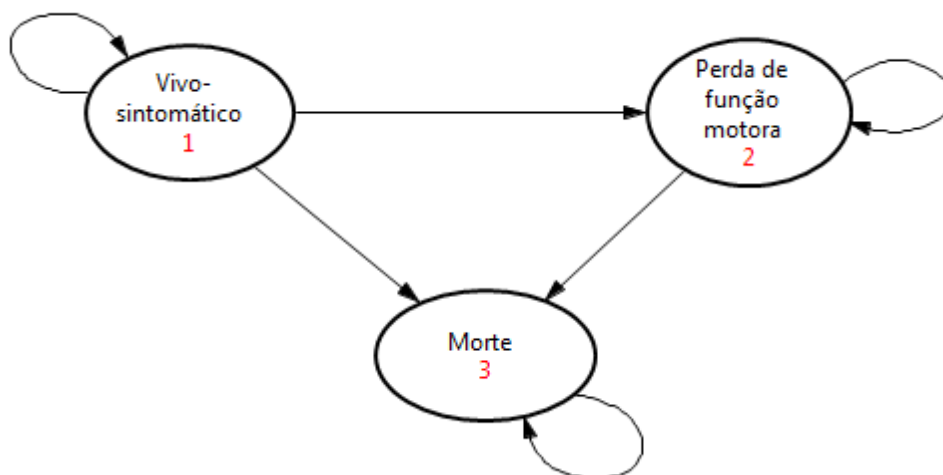
- Vivo – sintomático (estado 1): paciente livre de ventilação e livre de uso de cadeira de rodas;
- Perda de função motora (estado 2): paciente em uso de cadeira de rodas e/ou ventilação mecânica (invasiva ou não);

- Morte (estado 3).

As sequências de eventos passíveis de ocorrer foram consideradas iguais tanto para o braço avaliando a TRE 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. Houve correção para metade de ciclo no modelo.

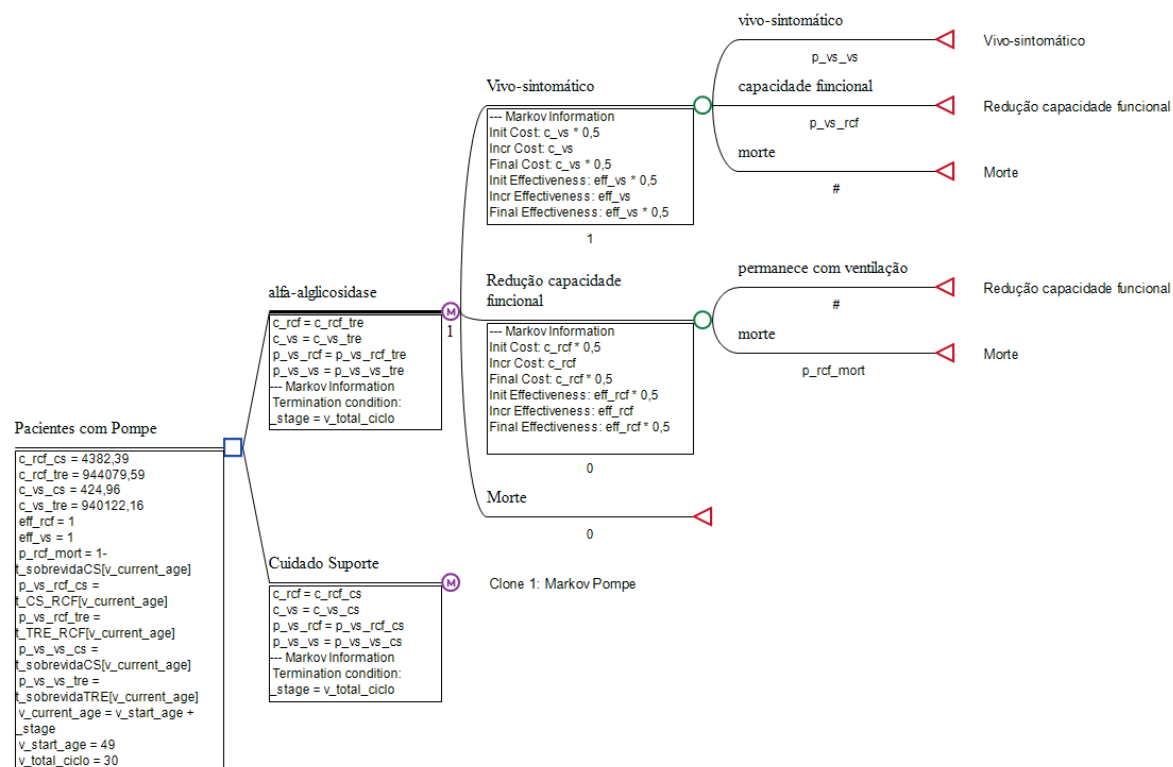
A representação gráfica do modelo está apresentada na Figura 8; na Figura 9, é apresentada a estrutura do modelo conforme programação em TreeAge; e na Tabela 19 são resumidas as principais características do modelo.

Figura 8: Estrutura do modelo



Fonte: Relatório CONITEC.¹⁸

Figura 9: Estrutura do modelo em TreeAge



Fonte: Elaboração própria

Tabela 19: Principais características do modelo

Característica	Definição	Considerações / análises de sensibilidade
Tipo de avaliação econômica	Modelo de Markov para análise de custo-efetividade.	Custo-efetividade (R\$/AVG).
População	Adultos com doença de Pompe de início tardio livres de ventilação mecânica e cadeira de rodas devido à perda de função motora.	Caso base consiste em adulto com 49 anos de idade e com 65,8kg, conforme caso base original.
Intervenção	TRE com alfa-amilglicosidase.	---
Comparadores	Cuidado usual, ausência de tratamento específico.	---
Cálculo das estimativas	Modelo de Markov. Modelagem em TreeAge Pro 2020	---
Parâmetros considerados no modelo	Custos da intervenção, custos do acompanhamento da doença e probabilidades de transição no modelo.	---
Horizonte temporal	30 anos.	---
Duração do ciclo	1 ano.	---
Perspectiva de custos	Sistema Único de Saúde (pagador).	---
Taxa de desconto	Não aplicada.	---
Resultados	R\$/AVG.	---

AVG: anos de vida ganhos; TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: elaboração própria.

4.2.6. Parâmetros do modelo

4.2.6.1. Parâmetros demográficos

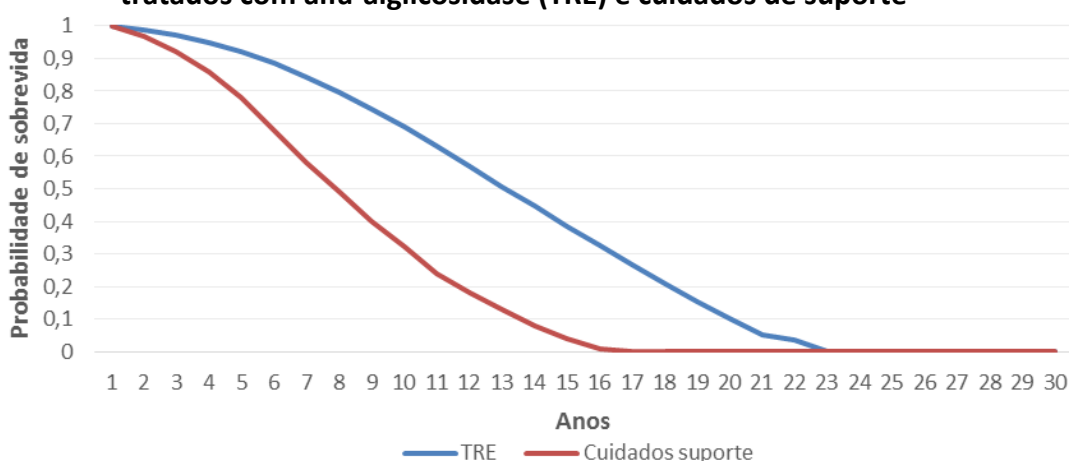
Foram considerados os mesmos parâmetros do modelo original realizado, com o caso base consistindo em população adulta, com idade de 49 anos e peso de 65,8kg.

4.2.6.2. Parâmetros de efetividade

Para estimar as probabilidades do primeiro e segundo ciclo de Markov do modelo proposto, o relatório original da CONITEC descreve que 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.⁷⁵ Nesse estudo os autores estimaram as probabilidades de sobrevida, sobrevida livre de cadeiras de rodas e sobrevida livre de suporte ventilatório a partir dos dados do estudo de Güngör e colaboradores que avaliou o efeito da TRE na sobrevida em pacientes adultos com doença de Pompe.⁴⁰ A partir dos dados de Kanters e colaboradores foi realizado uma estimação paramétrica por distribuição de Weibull.

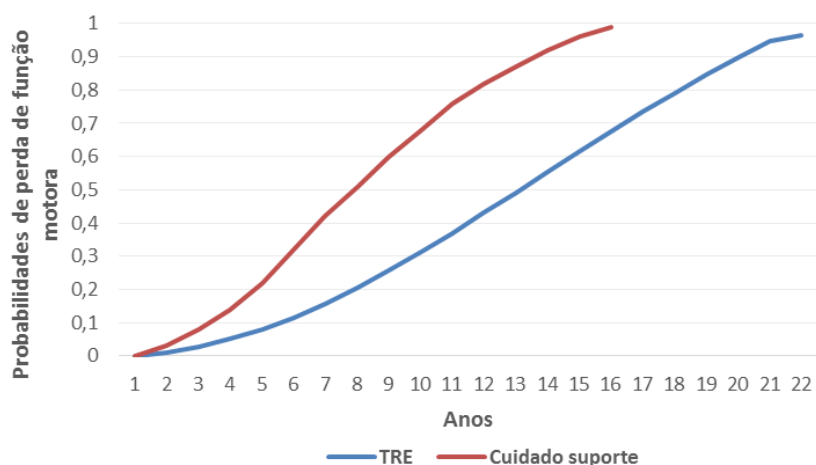
As curvas de sobrevida projetadas para os grupos tratado e não tratado estão apresentadas na Figura 10. As curvas de perda de função motora representada pelo uso de ventilação mecânica e cadeira de rodas para o tratamento com TRE e cuidados de suporte estão apresentadas na Figura 11.

Figura 10: Curvas de sobrevida para pacientes com doença de Pompe de início tardio tratados com alfa-*glucosidase* (TRE) e cuidados de suporte



TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: Relatório CONITEC.¹⁸

Figura 11: Curvas de perda de função motora para pacientes com doença de Pompe de início tardio tratados com alfa-alglicosidase (TRE) e cuidados de suporte



TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: Relatório CONITEC.¹⁸

Com base nas curvas apresentadas, os dados foram extraídos utilizando o software WebPlotDigitizer, estando os valores apresentados na Tabela 20.

Tabela 20: Probabilidades de sobrevida e de perda de função motora em função da idade

Idade	Sobrevida		Perda de função motora	
	Cuidados Usuais	TRE	Cuidados Usuais	TRE
49	1	1	0	0
50	0,964	0,986	0,029	0,007
51	0,916	0,970	0,076	0,023
52	0,855	0,946	0,135	0,048
53	0,775	0,918	0,214	0,075
54	0,675	0,884	0,317	0,111
55	0,577	0,839	0,416	0,152
56	0,488	0,793	0,502	0,200
57	0,395	0,741	0,594	0,254
58	0,320	0,688	0,673	0,307
59	0,236	0,627	0,752	0,364
60	0,179	0,566	0,812	0,426
61	0,127	0,502	0,862	0,484
62	0,077	0,445	0,913	0,546
63	0,038	0,381	0,953	0,608
64	0	0,323	0,981	0,671
65	0	0,263	1	0,728
66	0	0,206	1	0,782
67	0	0,150	1	0,839
68	0	0,099	1	0,889
69	0	0,050	1	0,940
70	0	0,033	1	0,957
71	0	0	1	1
72	0	0	1	1
73	0	0	1	1
74	0	0	1	1
75	0	0	1	1
76	0	0	1	1
77	0	0	1	1
78	0	0	1	1

TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: elaboração própria.

4.2.6.3. Parâmetros de 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 doença de Pompe de início tardio 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 morte, não foram computados custos. Os mesmos consistem nos mesmos parâmetros levantados no relatório original, atualizando os valores para 30 de maio de 2020 (SIGTAP referente a maio de 2020, e valor de autorização de internação hospitalar [AIH] referente ao valor médio do primeiro trimestre de 2020).

No cálculo do custo de tratamento anual com alfa-*glucosidase* foi utilizado o custo unitário do medicamento proposto para incorporação e a posologia indicada em bula somada aos custos do tratamento de suporte.

Os parâmetros de custos estão descritos na Tabela 21.

Tabela 21: Custos estimados para um ano (um ciclo de Markov) para cada estado de saúde do modelo.

Estado de saúde	Procedimento	Valor unitário	Quantidade anual	Valor anual
<i>Cuidados de suporte</i>				
Vivo sintomático	03.03.03.004-6 Tratamento de distúrbios metabólicos	R\$ 139,42	2	R\$ 278,84
	02.11.08.005-5 Espirometria ou prova de função pulmonar completa com broncodilatador	R\$ 6,36	2	R\$ 12,72
	02.11.03.004-0 Avaliação de função e mecânica respiratória	R\$ 10,00	2	R\$ 20,00
	03.01.01.004-8 Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)	R\$ 6,30	18	R\$ 113,40
Custo vivo sintomático				R\$ 424,96
Ventilação	03.01.05.006-6 Instalação / manutenção de ventilação mecânica não invasiva domiciliar	R\$ 27,50	12	R\$ 330,00
	03.01.05.001-5 Acompanhamento e avaliação domiciliar de 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	96	R\$ 609,60
	Hospitalização Valor médio AIH DATASUS	R\$ 1.342,10	1	R\$ 1.342,10

(Janeiro a Março de 2020)				
			Custo ventilação	R\$ 2.941,70
Perda de Função motora	03.02.05.002-7 Atendimento fisioterapêutico nas alterações motoras	R\$ 4,67	240	R\$ 1.120,80
			Custo perda função motora	R\$ 1.120,80
<i>Terapia de reposição enzimática</i>				
Medicamento	Alfa- α -glicosidase 20mg/kg	R\$ 1.131,60	702	R\$ 794.383,20
Infusão	03.01.10.001-2 Administração de medicamentos na atenção especializada	R\$ 0,63	26	R\$ 16,38
			Custo terapia de reposição enzimática	R\$ 794.399,58

AIH: autorização de internação hospitalar. Fonte: elaboração própria.

Os parâmetros do modelo, seguindo a estrutura apresentada na Figura 9, são apresentados na Tabela 22.

Tabela 22: 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\$ 4.487,46
c_rcf_tre	Custos da perda de função motora em pacientes tratados com TRE	R\$ 798.887,04
c_vs_cs	Custos dos cuidados de suporte sem TRE	R\$ 424,96
c_vs_tre	Custos dos cuidados de suporte e TRE	R\$ 794.824,54
eff_rcf	Efetividade (ano de vida)	1
eff_vs	Efetividade (ano de vida)	1
p_morte_rcf	Mortalidade com perda de função motora	1-t_sobrevidaCS[age]
p_vs_rcf_cs	Perda de função motora em pacientes sem TRE	t_CS_RCF[age]
p_vs_rcf_tre	Perda de função motora em pacientes tratados com TRE	t_TRE_RCF[age]
p_vs_vs_cs	Sobrevida sem TRE	t_sobrevidaCS[age]
p_vs_vs_tre	Sobrevida de pacientes tratados com TRE	t_sobrevidaTRE[age]
start_age	Idade inicial	49
total_ciclo	Total de ciclos de Markov	30

TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: elaboração própria.

4.2.7. Resultados

O uso de TRE, em comparação com os cuidados de suporte, está associado a um maior número de anos de vidas ganhos (9,508 vs. 7,567; efetividade incremental: 1,941 AVG), com um custo incremental de R\$ 7.551.683, resultando em uma RCEI de R\$ 3.890.280 / AVG. Os parâmetros estão apresentados na Tabela 23.

Esse valor é inferior ao valor de R\$ 5.306.919 / AVG encontrado no modelo original, devido ao menor custo da medicação utilizado (R\$ 1.131,60 vs. 1.408,80 por frasco-ampola de 50mg de alfa- α -glicosidase) e diferenças nos parâmetros referentes ao tempo de sobrevida observado no modelo replicado.

Tabela 23: Análise de custo-efetividade da alfa-*glucosidase* comparada aos cuidados de suporte na doença de Pompe de início tardio

Estratégia	Custos	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Cuidados usuais	R\$ 11.668		7,567		
TRE	R\$ 7.563.351	R\$ 7.551.683	9,508	1,941	R\$ 3.890.280 / AVG

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

4.3. Modelo 2 (análise suplementar)

Para essa análise realizamos uma análise de custo-utilidade, seguindo os pressupostos indicados pela diretriz de avaliações econômicas do Ministério da Saúde.⁷⁹ O modelo foi baseado na estrutura da análise de custo-efetividade realizada por Kanters et al. 2017.⁷⁵

4.3.1. População em estudo

A população do modelo foi de adultos com doença de Pompe de início tardio, sintomáticos, envolvendo pacientes com e sem necessidade de cadeira de rodas e de suporte ventilatório.

4.3.2. Intervenção proposta

A intervenção de interesse foi alfa-*glucosidase*. A dose utilizada foi correspondente à dose de bula, de 20 mg/kg, correspondentes a 27 ampolas de alfa-*glucosidase* 50 mg para o tratamento de um adulto com peso médio de 65,8 kg. Foram consideradas aplicações a cada duas semanas, correspondendo a 26 aplicações ao ano.

4.3.3. Comparadores

O comparador é o tratamento com a ausência de tratamento específico, sendo realizado apenas os cuidados usuais da doença.

4.3.4. Estrutura do modelo

A perspectiva da análise é a do sistema único de saúde do Brasil (SUS). O modelo está baseado em ciclos anuais, com um horizonte temporal de 51 anos (*lifetime*). Foram aplicadas taxas de desconto constantes de 5% ao ano para custos e para efetividade, com correção de meio de ciclo. A efetividade foi calculada em anos de vida ganhos (AVG) e anos

de vida ajustados para qualidade (AVAQ) ganhos e os custos foram calculados em Reais do Brasil (R\$). O modelo foi desenvolvido em TreeAge pro 2020.

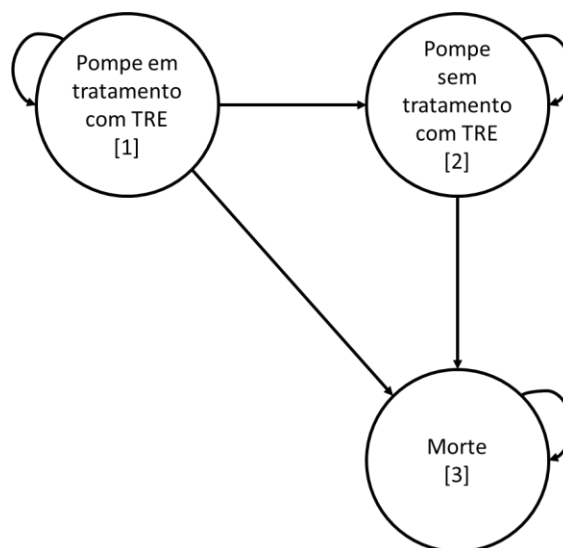
Três estados de saúde foram considerados para as transições:

- [1] Pompe em tratamento com terapia de reposição enzimática;
- [2] Pompe sem tratamento com terapia de reposição enzimática;
- [3] morte.

Os estados [1] (Pompe em tratamento) e [2] (Pompe sem tratamento) incluem todo o espectro sintomático da doença, desde pacientes com pouco comprometimento neuromuscular até pacientes restritos a cadeiras de roda ou com necessidade de suporte ventilatório. O estado [1] (Pompe em tratamento) possibilita a ocorrência de eventos adversos, assim como a descontinuação, independente do motivo, para ausência de tratamento.

A estrutura do modelo é apresentada na Figura 12. As características do modelo são apresentadas na Tabela 24.

Figura 12: Estrutura do modelo 2 (análise suplementar)



TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: Elaboração própria.

Tabela 24: Principais características do modelo 2 (análise suplementar)

Característica	Definição	Considerações / análises de sensibilidade
Tipo de avaliação econômica	Modelo de Markov para análise de custo-utilidade	Custo-utilidade (R\$/AVAQ) Custo-efetividade (R\$/AVG).
População	Adultos com doença de Pompe de início tardio. Envolve população com diferentes graus de sintomas	Caso base consiste em adulto com 49 anos de idade e com 65,8kg, 53% possui necessidade de cadeira de rodas ou suporte ventilatório. De acordo com coorte de Gungor 2013. ⁴⁰
Intervenção	TRE com alfa- <i>glucosidase</i> .	---
Comparadores	Cuidado usual, ausência de tratamento específico	---
Cálculo das estimativas	Modelo de Markov. Modelagem em TreeAge Pro 2020	Realizada correção para metade de ciclo.
Parâmetros considerados no modelo	Custos da intervenção, custos do acompanhamento da doença, probabilidades de transição no modelo, utilidade dos estados transicionais	---
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (censura em 100 anos)	Totaliza 51 ciclos.
Duração do ciclo	1 ano	---
Perspectiva de custos	Sistema Único de Saúde (pagador).	---
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	---
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística	Considerado: ausência de taxa de desconto, efetividade, utilidade e custos
Resultados	R\$/AVAQ R\$/AVG	---

AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganho; TRE: terapia de reposição enzimática.
Fonte: Elaboração própria.

4.3.5. Parâmetros do modelo

4.3.5.1. Parâmetros demográficos e descrição do caso base

O caso-base para pacientes com doença de Pompe na forma de início tardio refere-se a um paciente típico, com idade de 49 anos. O caso base é de acordo com a população descrita em Gungor et al, 2013.⁴⁰ Esse estudo configura em coorte multicêntrica, com participantes de seis países (Holanda, Reino Unido, Estados Unidos, Alemanha, Canadá e Austrália), e tempo de seguimento mediano de seis anos. Outras características da amostra são 53% do sexo feminino, idade mediana ao diagnóstico de 38 anos e necessidade de uso de cadeira de rodas e/ou suporte ventilatório de 53%.

A massa corporal considerada foi de 65,8kg, correspondente ao peso médio de um adulto no Brasil.⁷⁷ Pacientes tratados recebiam a dose de 20 mg/kg de alfa-*glucosidase*,

correspondentes a 27 ampolas de alfa-*glucosidase* 50 mg. Foram consideradas aplicações a cada duas semanas, correspondendo a 26 aplicações ao ano.

4.3.5.2. Parâmetros de efetividade

A mortalidade da população geral foi baseada na tábua de mortalidade do IBGE de 2018. Uma vez que os dados do IBGE não compreendem taxas de mortalidade ano a ano para idade igual ou superior a 80 anos, foi feita extrapolação da taxa de mortalidade (exponencial, utilizando conjunto de dados de 60 a 79 anos), até a idade de 100 anos.

As estimativas para mortalidade da população com doença de Pompe foram obtidas a partir de Gungor et al. 2013.⁴⁰ Nesse estudo, houve taxa de mortalidade de 35,4% em um tempo mediano de 6 anos nos pacientes que nunca utilizaram TRE (idade mediana de início de acompanhamento de 51 anos), correspondendo a aproximadamente 7,04% ao ano. Para a população geral brasileira, de mesma idade, o risco de morte em 6 anos é de 3,87% (correspondendo a 0,66% ao ano). Assim, consideramos a probabilidade anual de morte de um paciente adulto com doença de Pompe tendo uma probabilidade de 10,67 vezes a probabilidade de um adulto da população geral nessa faixa etária morrer (*odds* de 11,47). Com esse *odds*, estimamos a mortalidade para a população geral com doença de Pompe.

Para a estimativa de efeito da TRE, utilizamos a própria estimativa de Gungor et al. 2013,⁴⁰ em um modelo de Cox tempo-dependente que considerou análise por intenção de tratar e ajustamento para sexo, idade, país e gravidade da doença. Essa estimativa gerou uma redução de risco de 59% (HR 0,41; IC95% 0,19 a 0,87), sendo utilizada para estimar a mortalidade em uso de TRE. Essa estimativa é mais conservadora do que outras estimativas obtidas na literatura, como da metanálise de Schooser et al, que identificou redução de risco da ordem de 79% (RR 0,21; IC95% 0,11 a 0,41).⁷³

Como o estudo de Gungor e colaboradores possuiu tempo de observação de até nove anos (mediana de seis anos), assim como no modelo de Kanters et al 2017, estimamos a sobrevida em dois cenários:

- Com extrapolação de efetividade (análise principal): assume-se que a estimativa de redução de risco de 41% é constante ao longo do tempo.
- Sem extrapolação de efetividade (análise de sensibilidade): o HR de 0,41 é válido pelos nove primeiros anos do modelo. A partir do décimo ano (isto é, a partir da

idade de 58 anos no modelo determinístico), a estimativa utilizada é conservadora, considerando que não há benefício algum na mortalidade com o uso de TRE.

As probabilidades de mortalidade, ano a ano, são apresentadas na Tabela 25.

Tabela 25: Probabilidades anuais de mortalidade para a população geral brasileira e pacientes com doença de Pompe, com e sem terapia de reposição enzimática (modelo 2)

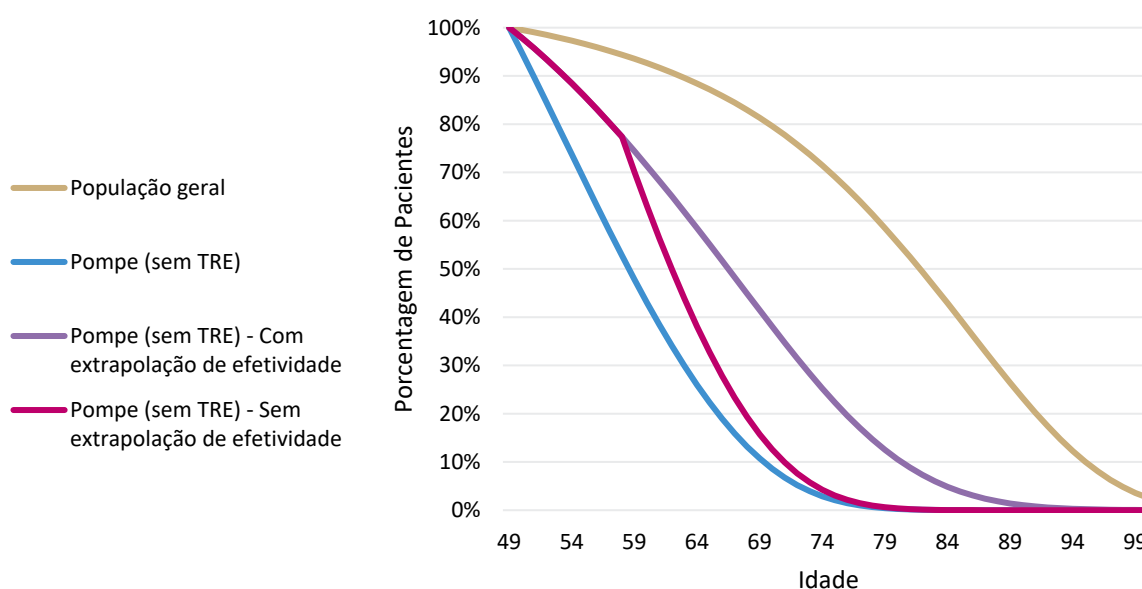
Idade	População geral (Brasil)	Pompe (sem TRE)	Pompe (sem TRE) Com extrapolação de efetividade	Pompe (sem TRE) Sem extrapolação de efetividade
49	0,47%	5,12%	2,10%	2,10%
50	0,50%	5,49%	2,25%	2,25%
51	0,54%	5,89%	2,41%	2,41%
52	0,58%	6,31%	2,59%	2,59%
53	0,63%	6,75%	2,77%	2,77%
54	0,67%	7,22%	2,96%	2,96%
55	0,72%	7,73%	3,17%	3,17%
56	0,78%	8,27%	3,39%	3,39%
57	0,84%	8,83%	3,62%	3,62%
58	0,90%	9,42%	3,86%	9,42%
59	0,96%	10,04%	4,11%	10,04%
60	1,03%	10,70%	4,39%	10,70%
61	1,11%	11,42%	4,68%	11,42%
62	1,20%	12,21%	5,01%	12,21%
63	1,29%	13,08%	5,36%	13,08%
64	1,40%	14,02%	5,75%	14,02%
65	1,52%	15,02%	6,16%	15,02%
66	1,64%	16,09%	6,60%	16,09%
67	1,79%	17,26%	7,08%	17,26%
68	1,95%	18,55%	7,61%	18,55%
69	2,13%	19,95%	8,18%	19,95%
70	2,32%	21,42%	8,78%	21,42%
71	2,53%	22,94%	9,40%	22,94%
72	2,76%	24,55%	10,07%	24,55%
73	3,01%	26,26%	10,77%	26,26%
74	3,29%	28,06%	11,50%	28,06%
75	3,59%	29,90%	12,26%	29,90%
76	3,91%	31,79%	13,04%	31,79%
77	4,26%	33,76%	13,84%	33,76%
78	4,64%	35,82%	14,69%	35,82%
79	5,06%	37,94%	15,56%	37,94%
80	5,45%	39,79%	16,31%	39,79%
81	5,95%	42,04%	17,23%	42,04%
82	6,49%	44,33%	18,17%	44,33%
83	7,08%	46,65%	19,12%	46,65%
84	7,73%	48,99%	20,09%	48,99%

85	8,43%	51,35%	21,05%	51,35%
86	9,19%	53,71%	22,02%	53,71%
87	10,01%	56,06%	22,98%	56,06%
88	10,90%	58,39%	23,94%	58,39%
89	11,87%	60,71%	24,89%	60,71%
90	12,93%	63,01%	25,83%	63,01%
91	14,08%	65,28%	26,77%	65,28%
92	15,34%	67,51%	27,68%	67,51%
93	16,71%	69,70%	28,58%	69,70%
94	18,20%	71,84%	29,45%	71,84%
95	19,82%	73,93%	30,31%	73,93%
96	21,60%	75,96%	31,14%	75,96%
97	23,54%	77,93%	31,95%	77,93%
98	25,65%	79,83%	32,73%	79,83%
99	27,96%	81,66%	33,48%	81,66%
100	100,00%	100,00%	0,00%	0,00%

Fonte: elaboração própria.

Na Figura 13 apresentamos as curvas de mortalidade projetadas para as populações de interesse. A expectativa de vida (baseada na sobrevida mediana), de um indivíduo com 49 anos na população geral é de 81 anos, já com a doença de Pompe, sem tratamento com TRE é de 58 anos. Na vigência de tratamento com TRE as estimativas são de 61 anos (sem extrapolação de efetividade) e de 66 anos (com extrapolação de efetividade).

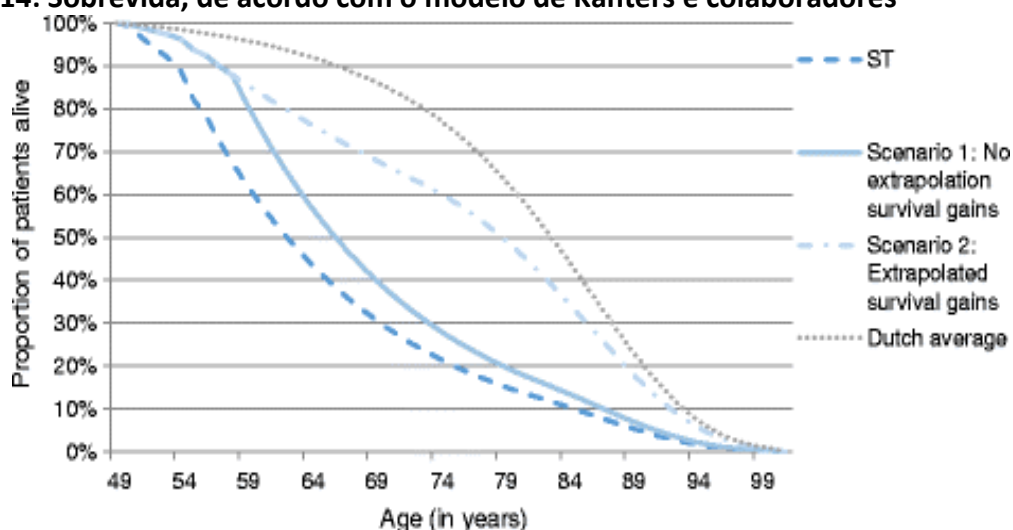
Figura 13: Sobrevida estimada pelo modelo 2 para o caso base



TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: elaboração própria.

Na Figura 14 apresentamos as projeções de sobrevida para as mesmas populações apresentadas por Kanters et al. 2017 no modelo original.⁷⁵ Como pode ser observado, as projeções seguem formato semelhante, com a sobrevida em todas as curvas sendo proporcionalmente inferiores em nossas estimativas uma vez que a sobrevida da população brasileira é inferior à holandesa. Importante salientar que nesse modelo, foi considerada apenas a subamostra de pacientes holandeses, e o uso da coorte completa de Gungor et al. 2013 permite maior precisão e extrapolação dos resultados.⁴⁰ Além disso, para o modelo de Kanters, havia disponibilidade de bases de dados individuais, enquanto nas projeções atuais avaliamos apenas dados disponíveis na literatura.

Figura 14: Sobrevida, de acordo com o modelo de Kanters e colaboradores



Fonte: adaptado de Kanters 2017.⁷⁵

4.3.5.3. Descontinuação do tratamento

Na coorte de Gungor et al. 2013, a descontinuação foi de 9,3% (19 de 204) durante o período de seguimento.⁴⁰ Dos 19 pacientes, 10 descontinuaram por eventos adversos/reações alérgicas, 4 devido a ineficácia do tratamento, 2 devido a gestação e 3 por razões desconhecidas. A mediana para interrupção foi de 1,4 anos. Considerando o seguimento mediano de 6 anos, e a mediana para interrupção de 1,4 anos, consideramos as seguintes taxas anuais de interrupção de tratamento:

- Primeiro ano: 3,35%
- Segundo ano: 1,96%
- A partir do terceiro ano: 1,03% anual

4.3.5.4. Parâmetros de utilidade

O impacto da TRE na qualidade de vida está representado no modelo pelas utilidades médias por toda a vida das coortes com e sem TRE (0,45 e 0,42, respectivamente), obtidas a partir do estudo de Kanters et al 2017.⁷⁵ Esses valores foram derivados de valores de utilidade da amostra de pacientes holandeses da coorte de Gungor et al 2013.⁴⁰ Na análise de Kanters a TRE promoveu ganho na utilidade de 0,028 (p=0,008, erro padrão estimado 0,01).

Assim, consideramos, na análise, a utilidade sem o uso de TRE de 0,42, com incremento de 0,028 (IC95% de 0,007 a 0,049) com o uso de TRE. O intervalo de confiança foi utilizado para análise de sensibilidade. Apesar de não haver dados de qualidade de vida para o Brasil, entendemos que o benefício com a TRE deva ser igual ou superior à Holanda, uma vez que há maior impacto em questões de acessibilidade para pessoas com deficiência e maiores restrições de acesso ao sistema de saúde, e ganhos motores e respiratórios com a terapia podem ter um impacto maior nas atividades diárias do indivíduo com Pompe no Brasil do que na Holanda. Desta forma, a premissa assumida é conservadora.

O sumário dos parâmetros é apresentado na Tabela 26.

Tabela 26: Sumário dos parâmetros clínicos do modelo 2

Parâmetro	Valor principal	Referência
Mortalidade Pompe, sem TRE	<i>Odds</i> (chances) de mortalidade da população geral multiplicado por 11,47	IBGE ⁸⁰ Gungor 2013 ⁴⁰
Redução de mortalidade com TRE	HR: 0,41 (IC 95% 0,19 a 0,87)	Gungor 2013 ⁴⁰
Utilidade: Pompe sem TRE	0,42	Kanters 2017 ⁷⁵
Incremento utilidade com TRE	0,028 (IC 95% de 0,007 a 0,049)	Kanters 2017 ⁷⁵
Taxa de descontinuação	Primeiro ano: 3,35% Segundo ano: 1,96% A partir do terceiro ano: 1,03%	Gungor 2013 ⁴⁰

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; HR: *hazard ratio*; TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: elaboração própria.

4.3.5.5. Parâmetros de custos

A seguir apresentamos o descritivo de custos:

- Os custos com terapia de reposição enzimática consistem, em essência, nos mesmos custos apresentados na seção 4.2.6, no modelo replicando a estrutura e parâmetros da CONITEC. Foi considerado o custo anual da terapia em R\$ 794.824,54, sendo referente a 702 frascos-ampolas de alfa-*glucosidase* ao custo de R\$ 1.131,60, e 26 infusões ao custo de R\$ 0,63.
- Custos do acompanhamento, uma vez que na coorte de Gungor et al 2013, 40% utilizavam suporte ventilatório. Na Tabela 21, há o descritivo de custos para o acompanhamento de pacientes de acordo com o estado funcional. Consideramos que 60% teria o custo "vivo-sintomático" acrescido do custo "perda função motora", totalizando R\$ 1.545,56, enquanto 40%, além desses custos, teriam o custo "ventilação" acrescido, totalizando R\$ 4.487,46. Assim, a média ponderada do acompanhamento anual de um paciente foi estimado em R\$ 3.016,51.
- Consideramos custos de final de vida, como sendo o equivalente a uma hospitalização, no valor total de R\$ 1.342,10, tendo por base o valor médio de AIH no período de janeiro a março de 2020.
- Consideramos como custo de complicações o custo do procedimento "03.03.06.005-0 - tratamento do choque anafilático", com valor de R\$ 88,70 de acordo com SIGTAP competência de junho de 2020. No ensaio clínico de van der Ploeg et al. 2010,⁵⁵ houve 3 episódios de anafilaxia em 60 pacientes, correspondendo a 5% em 78 semanas. Consideramos assim, taxa anual de reação anafilática de 3,36%. Assim, entendemos que o custo médio anual com complicações da TRE seria de R\$ 2,98 por paciente. Não consideramos impacto em utilidade ou em descontinuação, uma vez que os valores de utilidades compreendem a gama de efeitos desejáveis e indesejáveis da terapia, e que descontinuação por todas as causas já foi contabilizada anteriormente. A ocorrência de eventos adversos é utilizada para contabilizar custos adicionais somente.

Os parâmetros de custos estão sumarizados na Tabela 27. Fontes e composição detalhada do cálculo estão apresentadas na Tabela 21. Mesmos parâmetros de custeio foram utilizados para permitir consistência.

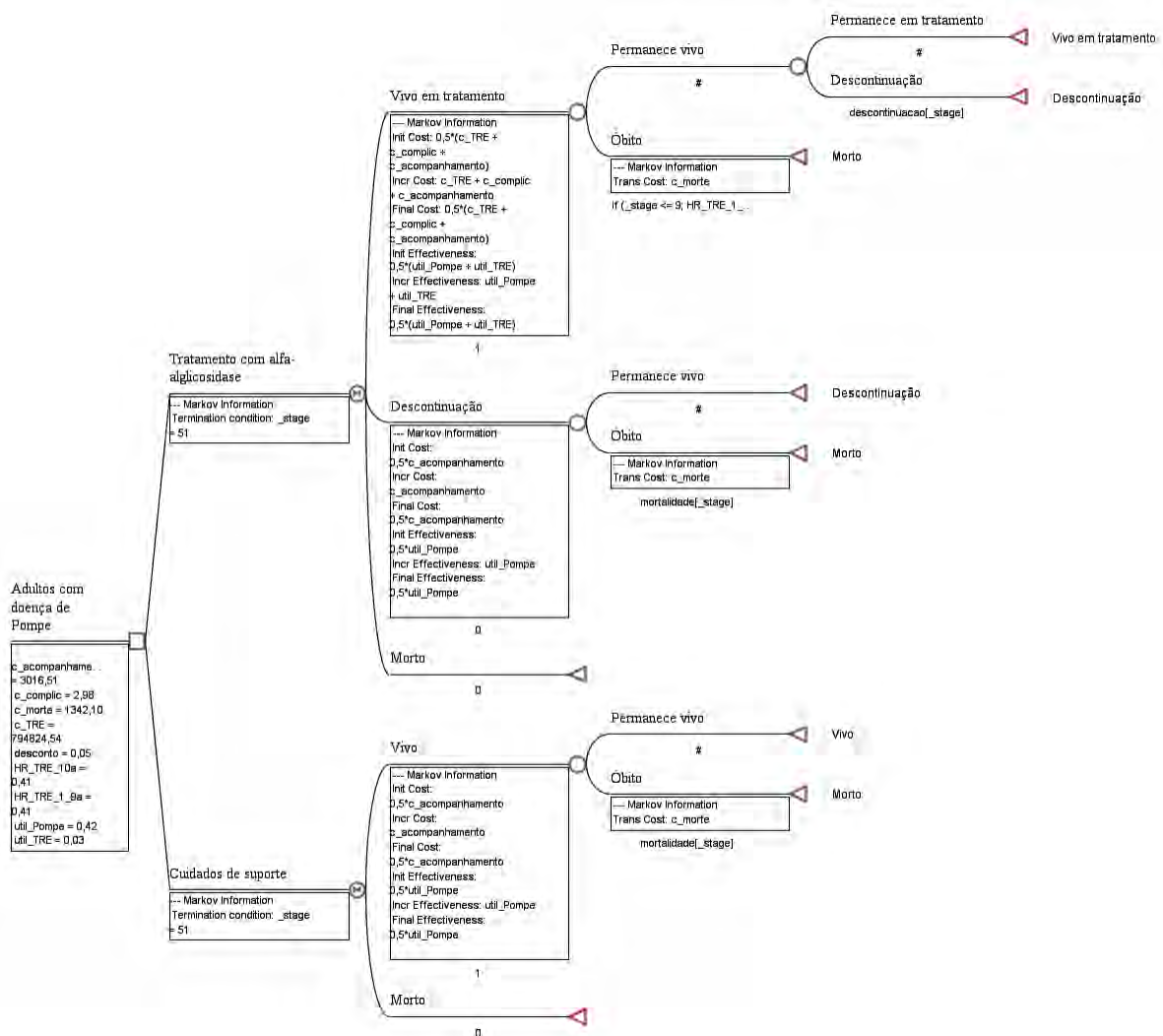
Tabela 27: Sumário dos parâmetros de custo do modelo 2

Parâmetro de custo	Valor (R\$)	Composição do custo
Terapia de reposição enzimática	794.824,54	Considerando 702 frascos-ampolas de 50mg de alfa-amilglicosidase ao preço de R\$ 1.131,60 e 26 infusões ao preço de R\$ 0,63, pelo período de um ano.
Acompanhamento clínico	3.016,51.	Considerando recursos previamente mapeados pela CONITEC, considerando que acompanhamento motor é realizado em todos os pacientes e suporte ventilatório em 40% dos pacientes
Complicações	2,98	Custo médio anual por paciente considerando custo de R\$ 88,70 para tratamento do choque anafilático de acordo com SIGTAP e incidência anual de 3,36% do evento.
Custos de final de vida	1.342,10	Valor médio de AIH no período de janeiro a março de 2020.

Fonte: elaboração própria.

A estrutura final do modelo pode ser observada na Figura 15.

Figura 15: Estrutura do modelo 2 (TreeAge)



Fonte: elaboração própria.

4.3.6. Resultados principais

No modelo, a sobrevida média bruta com cuidados usuais corresponde a 10,92 anos, enquanto a sobrevida com o uso de alfa-*glucosidase* corresponde a 17,18 anos, um incremento de 6,26 anos na sobrevida bruta (sem desconto).

O resultado para nossa análise principal, correspondendo ao caso base, aplicando 5% de taxa de desconto para custos e para efetividade, é um ganho de 3,88 AVAQ com alfa-*glucosidase*, a um custo incremental de R\$ 18.379.488, correspondendo a uma RCEI de R\$ 4.730.538 / AVAQ, e de um incremento de 2,88 AVG, correspondendo a uma RCEI de R\$ 2.669.927 /AVG.

Os resultados para a análise principal, tanto em termos de anos de vidas ganhos, quanto para anos de vida ajustados para a qualidade de vida, estão apresentados na Tabela 28. Na Tabela 29 apresentamos os resultados desconsiderando a taxa de desconto.

Tabela 28: Resultados de custo-utilidade e de custo efetividade para o cenário principal (modelo 2)

Análise	Estratégia	Custos	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Custo-utilidade	Cuidados usuais	R\$ 24.259	3,26 AVAQ	1,48 AVAQ	R\$ 5.194.899 / AVAQ
	TRE	R\$ 7.708.741	4,74 AVAQ		
Custo-efetividade	Cuidados usuais	R\$ 24.259	7,76 AVG	2,88 AVG	R\$ 2.669.927 / AVG
	TRE	R\$ 7.708.741	10,64 AVG		

AVAQ: anos de vida ajustados para qualidade; AVG: anos de vida ganho; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: elaboração própria.

Tabela 29: Resultados de custo-utilidade e de custo efetividade para o caso-base, sem aplicar taxa de desconto (modelo 2)

Análise	Estratégia	Custos	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Custo-utilidade	Cuidados usuais	R\$ 34.273	4,59 AVAQ	3,06 AVAQ	R\$ 4.027.308 / AVAQ
	TRE	R\$ 12.369.008	7,65 AVAQ		
Custo-efetividade	Cuidados usuais	R\$ 34.273	10,92 AVG	6,26 AVG	R\$ 1.970.619 / AVG
	TRE	R\$ 12.369.008	17,18 AVG		

AVAQ: anos de vida ajustados para qualidade; AVG: anos de vida ganho; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: elaboração própria.

4.3.7. Análise de sensibilidade

Realizamos análise de sensibilidade determinística desconsiderando qualquer redução de mortalidade da alfa-*glucosidase* a partir do décimo ano de tratamento, permanecendo os custos da terapia e o ganho de utilidade de 0,028 durante o tratamento, mantendo a taxa

de desconto de 5%. Nesse cenário mais conservador, a RCEI passou a R\$ 7.132.993 / AVAQ e a R\$ 4.000.312 / AVG. Essa análise é apresentada na Tabela 30.

Tabela 30: Análise de sensibilidade - custo-efetividade desconsiderando redução na mortalidade a partir do décimo ano de terapia, com taxa de desconto de 5% (modelo 2)

Análise	Estratégia	Custos	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Custo-utilidade	Cuidados usuais	R\$ 24.259	3,26 AVAQ	0,95 AVAQ	R\$ 7.132.993 / AVAQ
	TRE	R\$ 6.800.026	4,21 AVAQ		
Custo-efetividade	Cuidados usuais	R\$ 24.259	7,76 AVG	1,69 AVG	R\$ 4.000.312 / AVG
	TRE	R\$ 6.800.026	9,45 AVG		

AVAQ: anos de vida ajustados para qualidade; AVG: anos de vida ganho; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: elaboração própria.

Realizamos também análise de sensibilidade univariada e análise probabilística para o caso base, considerando variabilidade nos seguintes parâmetros:

- Redução da mortalidade com TRE, de acordo com intervalo de confiança;
- Utilidade incremental, de acordo com intervalo de confiança;
- Custos, com incremento ou variação de 50% (exceto custo de TRE).

Os parâmetros estão apresentados na Tabela 31.

Tabela 31: Parâmetros para análises de sensibilidade determinística univariada e probabilística (modelo 2)

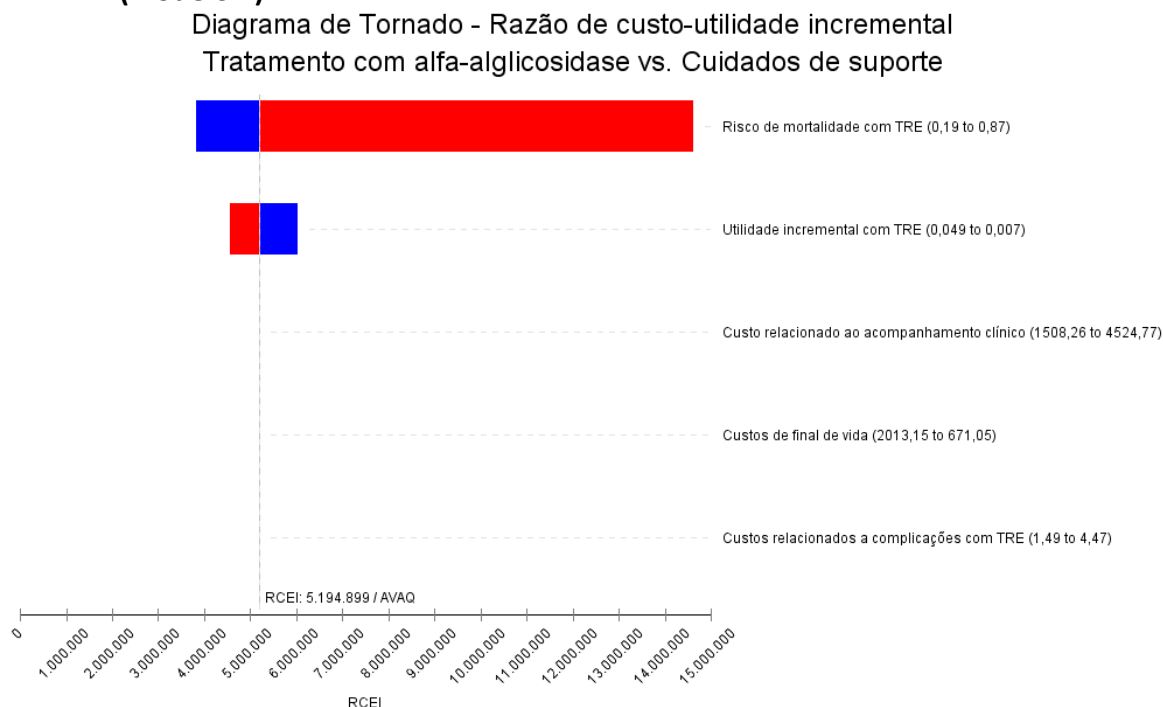
Parâmetro	Análise determinística		Análise probabilística	
	Valor mínimo	Valor máximo	Parâmetros	Distribuição
Hazard Ratio de mortalidade com TRE	0,19	0,87	Média: exp (-0,8916) Erro padrão: exp (0,3881)	Normal
Incremento na utilidade com TRE	0,007	0,049	Média: 0,028 Erro padrão: 0,0107	Normal
Custo acompanhamento clínico	1508,26	4524,77	Moda (mínimo e máximo): 3016,51 (1508,26-4524,77)	Triangular
Custo complicações	1,49	4,47	Moda (mínimo e máximo): 2,98 (1,49 – 4,47)	Triangular
Custos de final de vida	671,05	2013,15	Moda (mínimo e máximo): 1342,10 (671,05 – 2013,15)	Triangular

TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: elaboração própria.

Na Figura 16 apresentamos diagrama de tornado com as análises de sensibilidade univariada. Alteração nos parâmetros de custo não possuíram impacto importante no modelo. As variáveis mais sensíveis foram a redução de risco atribuída à TRE (RCEI variando de R\$ 3.833.547 / AVAQ a R\$ 14.611.109 / AVAQ) e à utilidade incremental com TRE (RCEI variando de R\$ 4.568.543 / AVAQ a R\$ 6.020.292 / AVAQ). Importante salientar que a RCEI de R\$ 14.611.109 / AVAQ foi obtida com uma estimativa de redução relativa do risco de

mortalidade de apenas 13% (HR = 0,87), que é um cenário improvável frente à evidência apresentada.

Figura 16: Diagrama de tornado - análise de sensibilidade determinística univariada (modelo 2)



Fonte: elaboração própria.

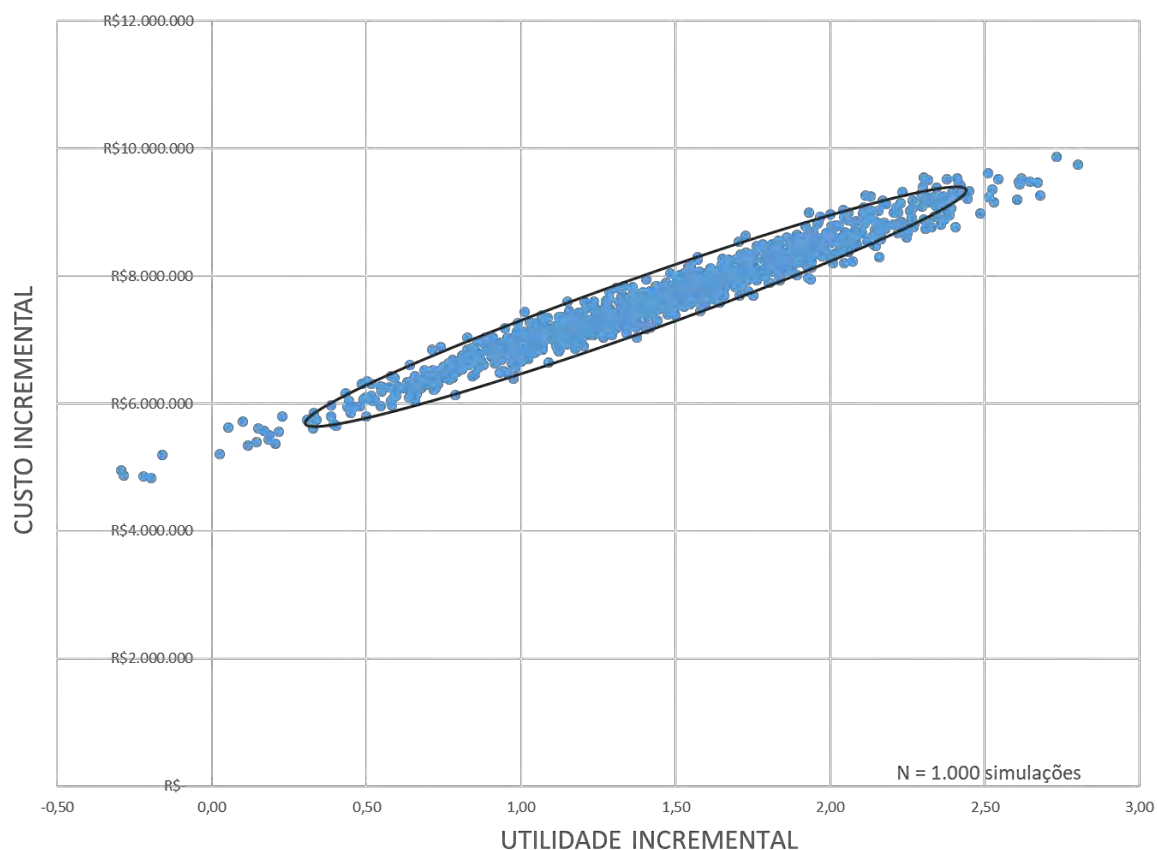
Na análise probabilística, a utilidade incremental da alfa-amilglicosidase foi de 1,486 AVAQ (ICr[Intervalo de credibilidade]95% 0,396 a 2,395) para um custo incremental de R\$7.697.840 (ICr95% R\$5.846.270 a R\$9.283.561) resultando em uma RCEI de R\$5.210.830/AVAQ (ICr95% R\$3.769.936 a R\$13.037.468), decorrentes de 1.000 simulações. As estimativas medianas e seus ICr95% estão apresentadas na Tabela 32. Na Figura 17 apresentamos o plano de custo-efetividade incremental.

Tabela 32: Mediana e intervalos de credibilidade de 95% das estimativas da análise de sensibilidade probabilística (modelo 2)

Estimativa	Mediana	Percentil 2,5%	Percentil 97,5%
Custo TRE	R\$ 7.697.840	R\$ 5.846.270	R\$ 9.283.561
Utilidade TRE	4,727	3,654	5,654
Custo cuidados usuais	R\$ 24.052	R\$ 15.035	R\$ 33.265
Utilidade cuidados usuais	3,259	3,259	3,259
Custo incremental	R\$ 7.674.368	R\$ 5.812.870	R\$ 9.262.158
Utilidade incremental	1,468	0,396	2,395
RCEI	R\$ 5.210.830	R\$ 3.769.936	R\$ 13.037.468

RCEI: razão de custo efetividade incremental; TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: elaboração própria.

Figura 17: Plano de custo-efetividade incremental (modelo 2)



Fonte: elaboração própria.

4.4. Considerações sobre os modelos de custo-efetividade

No presente relatório optamos por replicar o modelo apresentado no relatório prévio da CONITEC, de número 481, o qual avaliou a alfa-glicosidase, e a decisão foi incorporá-la para doença de Pompe de início precoce e não a incorporar para doença de Pompe de início tardio.

Entendemos que modelos são simplificações de custos e de consequências clínicas da doença, havendo diferentes estratégias que podem ser seguidas. A escolha pela adaptação desse modelo consiste no fato de:

- Ser recente;
- Ter sido utilizado para tomada de decisão previamente na CONITEC;
- Profissionais técnicos do Ministério da Saúde já estão familiarizados, o que facilita o processo de avaliação e comparabilidade com outras análises.

Entendemos que há alguns pontos que podem ser criticados nesse modelo, entre os quais destacamos:

- População inicial no modelo consistindo de pacientes vivos assintomáticos;
- Ausência de aplicação de taxa de desconto no modelo;
- Utilização de avaliação de custo-efetividade (R\$/AVG), em vez de custo utilidade, que acaba desconsiderando o ganho em qualidade de vida dos pacientes com o uso da terapia de reposição enzimática;
- Houve algumas pequenas inconstâncias em nossa replicação, em especial no fato de reduzir em um ano a sobrevida igualmente em ambas as estratégias, gerando impacto pequeno nos resultados.

Devido a esses aspectos, e para garantir conformidade com as diretrizes de avaliação econômica do Ministério da Saúde, realizamos o modelo 2, consistindo em modelo complementar e independente, baseado a partir de dados da literatura e modelo previamente publicado. Na

Tabela 33 apresentamos as estimativas dos diferentes modelos realizados

Tabela 33: Comparação dos diferentes modelos de custo-efetividade no contexto do Sistema Único de Saúde

Modelo	Estimativa	Considerações
CONITEC – outubro/2019	R\$ 5.306.919 / AVG	Utilizado valor de R\$ 1.408,80 por frasco-ampola de alfa- <i>glucosidase</i> 50mg
Modelo 1 – adaptado CONITEC	R\$ 3.890.280 / AVG	Valor atualizado para R\$ 1.131,60 por frasco-ampola de alfa- <i>glucosidase</i> 50mg
Modelo 2 – custo-utilidade	R\$ 5.194.899 / AVAQ	Aplicada taxa de desconto de 5%. HR de 0,41 para mortalidade com TRE. Ganho de utilidade de 0,028 com TRE.
Modelo 2 – custo-efetividade	R\$ 2.669.927 / AVG	Aplicada taxa de desconto de 5%. HR de 0,41 para mortalidade com TRE.

AVAQ: anos de vida ajustados para qualidade; AVG: anos de vida ganho; HR: hazard ratio; TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: elaboração própria.

Os valores apresentados em ambos os modelos, assim como em suas análises de sensibilidades são relativamente consistentes, com a tecnologia provavelmente possuindo uma razão de custo-efetividade incremental semelhante à de outras doenças raras recentemente incorporadas, como por exemplo, atrofia muscular espinhal, mucopolissacaridoses e hemoglobinúria paroxística noturna. Entendemos que o conjunto de informações é relativamente robusto para auxiliar a CONITEC no processo de tomada de decisão a respeito da incorporação da alfa-*glucosidase* para doença de Pompe de início tardio.

5. Avaliação de impacto orçamentário

5.1. *Objetivos*

A avaliação do impacto orçamentário (AIO) pode ser definida como a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde, dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos. Esse tipo de estudo é relevante para o planejamento orçamentário quando da incorporação de uma nova tecnologia no sistema de saúde. Para tanto, integra os seguintes elementos:

- O gasto atual com uma dada condição de saúde;
- A fração de indivíduos elegível para a nova intervenção;
- Os custos diretos da nova intervenção;
- Potenciais economias associadas ao uso da intervenção;
- Custo-oportunidade e custos com a judicialização;
- O grau de inserção (velocidade de adoção) da mesma após sua incorporação.

Para o desenvolvimento da análise do impacto orçamentário, foram utilizadas as recomendações contidas na Diretriz para Análises de Impacto Orçamentário de Tecnologias em Saúde no Brasil e do *report* da ISPOR sobre princípios de boas práticas em avaliação do impacto orçamentário.⁸¹

Nessa análise tentamos estimar as consequências financeiras na saúde pública, com a ampliação de uso de alfa-*glucosidase* como opção terapêutica para pacientes com doença de Pompe de início tardio. Assim, nos propomos a responder à seguinte pergunta: " Qual é o impacto orçamentário com a ampliação de uso de alfa-*glucosidase* para o tratamento de pacientes com doença de Pompe de início tardio considerando o uso de criterios de início e interrupção da terapia?"

5.2. *Metodologia*

A presente análise de impacto orçamentário estimou a diferença de custos entre dois cenários de tratamento da forma tardia da doença de Pompe sob a perspectiva do SUS: um cenário de referência e um cenário proposto. O cenário de referência reflete a atual situação, sem ampliação de uso de alfa-*glucosidase* para os pacientes com doença de Pompe de início tardio (DPIT) no PCDT, existindo o acesso desses pacientes mediante judicialização. O cenário proposto incorpora os custos relacionados à terapia de reposição

enzimática com alfa-*glucosidase* considerando o uso de critérios de início, exclusão e interrupção da terapia: custo de 27 frasco-ampolas alfa-*glucosidase* 50 mg (correspondentes a uma dose de 20 mg/kg em uma pessoa de 65,8 kg) e custos relacionados à infusão.

O horizonte temporal utilizado foi de 5 anos, e, em conformidade com as recomendações brasileiras e internacionais para estudos de impacto orçamentário, não foram aplicadas taxas de desconto ou ajuste para inflação. Os principais pressupostos adotados na sua realização são apresentados na Tabela 34.

Tabela 34: Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da ampliação de uso de alfa-*glucosidase*

Definição ou Pressuposto	Descrição	Comentários
Perspectiva da análise	SUS, abrangência nacional.	---
Custos incluídos	Custos diretos com a intervenção.	Considerados custos com judicialização.
Horizonte temporal	5 anos.	Projeções para os anos de 2021 a 2025.
Comparadores	Cenário atual: ausência de ampliação de uso para pacientes com DPIT. Cenário proposto: ampliação de uso para pacientes com DPIT.	---
População-alvo	Pacientes com doença de Pompe de início tardio.	---
Crítérios de início da terapia	Inclusão: <ul style="list-style-type: none"> • CVF < 80% do valor predito; • Fraqueza muscular significativa: escore MRC ≤ 4 em cada membro inferior. Exclusão: <ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de ventilação mecânica invasiva 	Usando como referência os critérios apresentados nas diretrizes do governo australiano – considerados os critérios de referência mais apropriados para uma análise quantitativa.
Crítérios de interrupção da terapia	Após 2 anos do início da terapia: <ul style="list-style-type: none"> • Redução de 20% ou mais no teste de caminhada de 6 minutos, em relação ao ano anterior • Redução de 10% ou mais na CVF sentada, em relação ao ano anterior 	De acordo com os critérios apresentados nas diretrizes do governo australiano.
Métodos para calcular o impacto orçamentário	Planilha eletrônica para cálculos (Microsoft Excel)	---
Fontes de informações	Bases de dados e relatórios disponíveis publicamente; Dados publicados na literatura científica; Dados obtidos através da análise do registro da doença de Pompe.	Fontes de informações para cada parâmetro descritas na seção específica dos parâmetros.
Apresentação de resultados	Impacto orçamentário apresentado em valor absoluto no SUS, para cada ano e para o combinado dos 5 anos pós-incorporação.	Utilizado valor monetário corrente, sem aplicação de taxa de desconto ou de correção por inflação.

CVF: capacidade vital forçada; MRC: *Medical Research Council*. Fonte: elaboração própria.

5.2.1. Descrição do modelo

A presente AIO estimou a diferença de custos entre dois cenários de tratamento da doença de Pompe de início tardio sob a perspectiva do SUS: um cenário de referência e um cenário proposto.

O cenário de referência reflete a atual situação, em que não é indicada a terapia de reposição enzimática aos pacientes do SUS com doença de Pompe de início tardio dentro do PCDT; contudo, há acesso de parte da população por via judicial sem considerar critérios de início e interrupção do tratamento.

O cenário proposto incorpora os custos relacionados à TRE com alfa-*glucosidase* para pacientes com DPIT usando critérios de início de interrupção da terapia, considerando:

- Crianças e adolescentes (12 meses a 18 anos): em média, 14 frasco-ampolas alfa-*glucosidase* 50 mg a cada 2 semanas;
- Adultos: em média, 27 frasco-ampolas alfa-*glucosidase* 50 mg a cada 2 semanas.

O horizonte temporal utilizado foi de 5 anos, e, em conformidade com as recomendações brasileiras e internacionais para estudos de impacto orçamentário, não foram aplicadas taxas de desconto ou ajuste para inflação.

5.2.2. Parâmetros do modelo

5.2.2.1. Estimativa do tamanho da população-alvo

5.2.2.1.1. *População com doença de Pompe*

Utilizamos as estimativas apresentadas no relatório número 481 da CONITEC (Alfa-*glucosidase* como terapia de reposição enzimática na doença de Pompe), o qual incorporou a alfa-*glucosidase* para Pompe precoce.¹⁸ Nesse relatório foram estimados três tamanhos de população diferentes:

- Cenário 1: população baseada nos registros de associação de pacientes;
- Cenário 2: população baseada em estimativas da rede DLD Brasil, do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre;
- Cenário 3: população baseada em estimativas epidemiológicas da literatura.

Entre esses cenários, consideramos o cenário 1 como único cenário realista, uma vez que, como a doença de Pompe é uma doença bastante rara, espera-se que os acometidos

diagnosticados sejam, de certa forma, mapeados por organizações de pacientes. Em relação ao cenário 2, não está claro no relatório as premissas da estimativa, sendo também apresentada uma amplitude grande (150 a 200 pacientes), e uma proporção de pacientes com Pompe de início precoce extremamente baixa frente ao esperado para doença de acordo com os parâmetros epidemiológicos e dos números reportados por associações de pacientes (apenas 10%). Em relação ao cenário 3, não há estimativas adequadas para a população brasileira, em especial em relação a taxa de pacientes diagnosticados com Pompe, que consiste em uma doença de difícil detecção.

Sobre o cenário 1, referente às associações de pacientes, temos no relatório:

As informações fornecidas pelo Instituto Vidas Raras são de que há, atualmente, 145 pessoas diagnosticadas e 125 em tratamento com a alfa-glicosidase. 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-glicosidase, sendo 30 a 40% diagnosticadas com idade inferior a 12 meses. Esta instituição ainda estima de 15 a 20 novos casos diagnosticados por ano.

Outro fator levado em consideração foram os comentários realizados no relatório número 481 em relação à consulta pública.¹⁸ Nessa seção, foi discutido o compartilhamento de risco proposto pela empresa que estabelecia um teto máximo de pacientes a serem custeados pelo Ministério da Saúde de 171, 188, 215, 242 e 269 (em combinado de pacientes com doença de Pompe precoce e tardia), nos anos de 2020 a 2024. Frente a essa proposta, o plenário considerou que dificilmente esse teto seria ultrapassado. Considerando que o cenário 3 ultrapassa o cenário 1 com um número significativo de pacientes, o parecer do plenário reforçou a escolha do cenário 1. Temos no relatório:

Após a realização da CP a empresa detentora do registro da alfa-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:

...

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.

...

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 sobrevivência da população de pacientes uma vez disponibilizada a terapia, e considerando também que estes já teriam acesso ao tratamento nos primeiros anos da curva.”

...

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

...

- *difícilmente o teto de pacientes apresentado no item 2 da proposta será ultrapassado;*

Os parâmetros considerados para a análise nesse cenário foram:

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), de acordo com a proporção relatada no estudo de Kanters e colaboradores.⁸²

Assim consideramos a extrapolação dessa estimativa de pacientes para o horizonte temporal de análise conforme apresentado na Tabela 35.

Tabela 35: Estimativa populacional para doença de Pompe (Brasil: 2018-2025)

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

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

5.2.2.1.2. *Peso da população*

Consideramos, com base nos dados IBGE, o peso médio de 9,5kg para crianças inferiores a 12 meses, de 35kg para a população entre 12 meses e 18 anos e de 65,8kg para adultos. O peso médio para crianças abaixo de 12 meses foi utilizado nesse relatório apenas para estimar custos com judicialização. Esses foram os mesmos parâmetros utilizados na análise prévia da CONITEC.^{18,77}

5.2.2.1.3. População elegível para o tratamento

As diretrizes clínicas locais e internacionais usam critérios de início e interrupção da TRE para identificar os pacientes cujas características assemelham-se com as de aqueles considerados nos principais estudos que sustentam o uso da terapia. Como a doença de Pompe é uma doença rara e atualmente a alfa-glicosidase é a única alternativa de tratamento farmacológico, existem algumas diferenças no nível de evidência exigido pelos grupos elaboradores de diretrizes para elaborar critérios de início e interrupção da TRE.

O presente parecer técnico científico usa como referência critérios semelhantes aos estabelecidos pela diretriz do *Life Saving Drugs Program*, do governo Australiano, para doença de Pompe de início tardio.⁸³ Os critérios do protocolo de doença de Pompe do governo australiano são mais rigorosos e precisos na indicação e interrupção do tratamento com alfa-glicosidase em comparação com outros consensos clínicos internacionais. Considerou-se que o uso de critérios semelhantes no PCDT pode ser vantajoso num sistema das dimensões do SUS ao padronizar de maneira objetiva e precisa o paciente com DPIT que pode obter o maior benefício da TRE, considerando as evidências, assim como ser a base de uma previsibilidade e estabilidade orçamentária para o SUS. Dados do registro de Pompe (NCT00231400) foram utilizados para estimar a proporção de pacientes elegíveis para tratamento de acordo com a diretriz do *Life Saving Drugs Program*.⁸⁴ Assim, consideramos inelegíveis pacientes em uso de ventilação mecânica invasiva. De acordo com dados do registro de Pompe, esse valor corresponde a 8,2% dos pacientes.⁸⁴ Além disso, consideramos como candidatos pacientes que satisfizessem uma das seguintes condições:

- Perda de força muscular, correspondendo a um escore ≤ 4 nos membros inferiores na escala MRC - correspondendo a realizar movimento articular completo contra a gravidade, vencendo alguma resistência;
- CVF inferior a 80% do valor predito, à espirometria.

De acordo com o registro de Pompe, 61,2% dos pacientes possuíam $MRC \leq 4$ e 67% possuíam $CVF \leq 80\%$ (considerado apenas dados de pacientes em posição sentada, uma vez que espirometria em posição supina foi realizada em amostra seletiva de pacientes).⁸⁴ Uma vez que não sabemos a proporção de pacientes possuindo $MRC \leq 4$ e $CVF \leq 80\%$ concomitantemente, estimamos matematicamente assumindo, de forma conservadora,

correlação de zero. Assim, estimamos que 87,2% satisfariam esses critérios, dado pela equação: “*estimativa = 1-(1-0,612)*(1-0,67)*”.

5.2.2.1.4. Interrupção do tratamento

Consideramos, em linha com a diretriz Australiana do *Life Saving Drugs Program*, a interrupção nos pacientes com doença Pompe de início tardio após 24 meses do início do tratamento no caso de progressão da doença, definida por:

- Redução superior a 10% na CVF, ou
- Redução superior a 20% na distância percorrida no TC6min.

De acordo com o registro internacional de Pompe, em relação à linha de base, após 24 meses houve redução superior a 10% na CVF em 22,7% dos pacientes e redução superior a 20% no TC6min em 8,7%.⁸⁴ Por consistência, aplicando correção de zero, é esperado que 29,4% dos pacientes atinjam um desses desfechos em 24 meses, dado pela equação: “*estimativa = 1-(1-0,087)*(1-0,227)*”.

Essas estimativas do registro de Pompe são consistentes com outros dados da literatura. No estudo de Ploeg e colaboradores (2017) é descrito que 76% dos pacientes melhoram ou se mantêm estáveis no TC6min (n=118; 11 estudos), 70% em relação à CVF (n=233; 18 estudos) e 90% em relação à força muscular (n=121; 13 estudos).⁸⁵

Importante salientar que consideramos no modelo, de forma conservadora, interrupção dos pacientes somente dois anos após o seu início. Assim, os pacientes que iniciaram o tratamento em 2021 poderão interromper em 2023, os que iniciaram em 2022 poderão interromper em 2024 e os que iniciaram em 2023 poderão interromper em 2025.

5.2.2.1.5. Taxa de adoção da tecnologia

Consideramos taxa de adoção conservadora de 100% na população elegível, considerando que, por ser população restrita, engajada em sociedades de pacientes e já em serviços de referência, o acesso à terapia será rápido para os pacientes.

5.2.2.1.6. População em uso de terapia de reposição enzimática

A elegibilidade e interrupção se dará de acordo com critérios baseados na diretriz Australiana. Os parâmetros populacionais estão apresentados na Tabela 36.

Tabela 36: Estimativas populacionais

Parâmetro	Estimativa	Fonte
População com doença de Pompe (2021)	188	CONITEC 2019 ¹⁸

Incremento anual	17	CONITEC 2019 ¹⁸
Proporção com Pompe tardio	67%	CONITEC 2019 ¹⁸
Pompe tardio (12 meses e 18 anos)	20%	Kanters 2011 ⁸⁰ / CONITEC 2019 ¹⁸
Pompe tardio (> 18 anos)	80%	Kanters 2011 ⁸⁰ / CONITEC 2019 ¹⁸
Peso médio (<12 meses)	9,5 kg	IBGE ⁷⁵ / CONITEC 2019 ¹⁸
Peso médio (12 meses e 18 anos)	35 kg	IBGE ⁷⁵ / CONITEC 2019 ¹⁸
Peso médio (> 18 anos)	65,8 kg	IBGE ⁷⁵ / CONITEC 2019 ¹⁸
Pacientes em ventilação mecânica invasiva	8,2%	Registro de Pompe ⁸⁴
Pacientes com MRC ≤ 4 em membros inferiores	61,2%	Registro de Pompe ⁸⁴
Pacientes com CVF < 80% do predito	67%	Registro de Pompe ⁸⁴
Pacientes com MRC ≤ 4 ou CVF < 80%	87,2%	Estimado (correlação = 0)
Redução CVF > 10% (24 meses)	22,7%	Registro de Pompe ⁸⁴
Redução distância TC6min > 20% (24 meses)	8,7%	Registro de Pompe ⁸⁴
Redução CVF > 10% ou TC6min >20%	29,4%	Estimado (correlação = 0)

CVF: capacidade vital forçada; MRC: *Medical Research Council*; TC6min: teste de caminhada de 6 minutos.
Fonte: elaboração própria.

Assim, o cálculo da população foi realizado da seguinte forma:

1. Estimativa de pacientes por ano conforme Tabela 35;
2. Para doença de Pompe de início tardio, foi estimado como pacientes novos a cada ano a diferença em relação ao ano anterior;
3. Dos pacientes novos no ano, considerada excluída a população em uso de ventilação mecânica invasiva (8,2%), e, dos demais, considerados elegíveis aqueles com MRC ≤ 4 (membros inferiores) ou CVF <80% (87,2%);
4. Após 2 anos em que o novo paciente entrou no sistema, considerado excluído aqueles com progressão da doença (29,7%).

As estimativas de pacientes em tratamento ano a ano são apresentadas na Tabela 37 e Tabela 38

Tabela 37: População com doença de Pompe de início tardio - 12 meses a 18 anos

Parâmetro	2021	2022	2023	2024	2025
Pacientes (total)	22,9	25,2	27,5	29,7	32,0
Novos pacientes	22,9	2,3	2,3	2,3	2,3
Elegíveis (iniciando tratamento)	18,3	1,8	1,8	1,8	1,8
Interrupções			5,4	0,5	0,5
Pacientes em tratamento	18,3	20,2	16,6	17,9	19,2

Fonte: elaboração própria.

Tabela 38: População com doença de Pompe de início tardio - acima de 18 anos

Parâmetro	2021	2022	2023	2024	2025
Pacientes (total)	91,7	100,8	109,9	119,0	128,1
Novos pacientes	91,7	9,1	9,1	9,1	9,1
Elegíveis (iniciando tratamento)	73,4	7,3	7,3	7,3	7,3
Interrupções			21,6	2,1	2,1
Pacientes em tratamento	73,4	80,7	66,4	71,5	76,7

Fonte: elaboração própria.

5.2.2.2. Parâmetros e estimativas de custos

Consideramos, em linha com a análise apresentada em análise prévia da CONITEC, como custos diretos apenas os custos do medicamento. Custos com infusão representam custos muito pequenos frente ao custo do medicamento, e da mesma forma, não estamos considerando redução do custo com complicações e progressão da doença que podem ser evitados com o uso da TRE.

Para o impacto orçamentário, dentro de uma lógica de análise de custo de oportunidade, consideramos dois componentes distintos:

- Custo com o tratamento de pacientes com doença de Pompe de início tardio;
- Redução do custo com judicialização (doença de Pompe de início tardio).

5.2.2.2.1. *Custos com a medicação*

O valor proposto para incorporação é de R\$ 1.131,60 por frasco-ampola de 50 mg. Dada a dosagem proposta de 20mg/kg a cada 2 semanas, o número médio de ampolas utilizadas por aplicação será de 14 frasco-ampolas para pacientes com doença de Pompe de início tardio e idade entre 12 meses e 18 anos, e de 27 frasco-ampolas para pacientes adultos com doença de Pompe de início tardio. Uma vez que serão submetidos a 26 aplicações anuais, o custo do tratamento por paciente é apresentado na Tabela 39.

Tabela 39: Custo do tratamento por paciente

População	Ampolas (p/dose)	Cenário atual		Cenário Vigente	
		Por dose	Anual	Por dose	Anual
Pompe tardio (12m a 18a)	14	--	--	R\$ 15.842	R\$ 411.902
Pompe tardio (adultos)	27	--	--	R\$ 30.553	R\$ 794.383

Fonte: elaboração própria.

5.2.2.2.2. *Custos com a judicialização*

A presente análise estima os custos com a judicialização como o produto do número da totalidade de pacientes com DPIT identificados no cenário atual e o custo de tratamento anual do paciente. Entendemos que no cenário atual não há critérios estabelecidos que embasem inclusão e exclusão de pacientes, ou interrupção de tratamento nos pacientes que buscam acesso via judicialização. Em consequência, espera-se que o custo estimado com judicialização seja maior ao custo com a medicação dentro de um PCDT.

5.2.2.2.3. *Análise de sensibilidade*

Para análise de sensibilidade, considerou-se um cenário no qual só 70% dos pacientes identificados no cenário atual obteriam acesso via judicialização. É importante salientar que essa é uma premissa conservadora ao considerar que, por exemplo, no relatório de recomendação da CONITEC Nº 384 para TRE na doença de Fabry (outra doença rara que é tratada com reposição enzimática) 673 pacientes recebiam TRE de um total de 853 pacientes registrados no Instituto Vidas Raras, ou seja 78,8%.

5.3. Resultados

5.3.1. Análise do caso-base

Os pacientes tratados e os custos absolutos com doença Pompe de início tardio são apresentados na Tabela 40. O custo com a medicação para essa população será de R\$ 72,3 milhões em 2021 e de R\$ 357,6 milhões em 5 anos.

Tabela 40: Estimativa de custo com pacientes com doença de Pompe de início tardio

	2021	2022	2023	2024	2025
Pacientes (total)	126	137	149	160	172
Novos pacientes	126	11	11	11	11
Elegíveis (início tto)	101	9	9	9	9
Interrupções	--	--	30	3	3
Em tratamento	101	110	89	96	102
Custo medicação	R\$ 72.381.572	R\$ 78.926.714	R\$ 64.177.143	R\$ 68.796.700	R\$ 73.416.256
Total 2021-2025					R\$ 357.698.384

Fonte: elaboração própria.

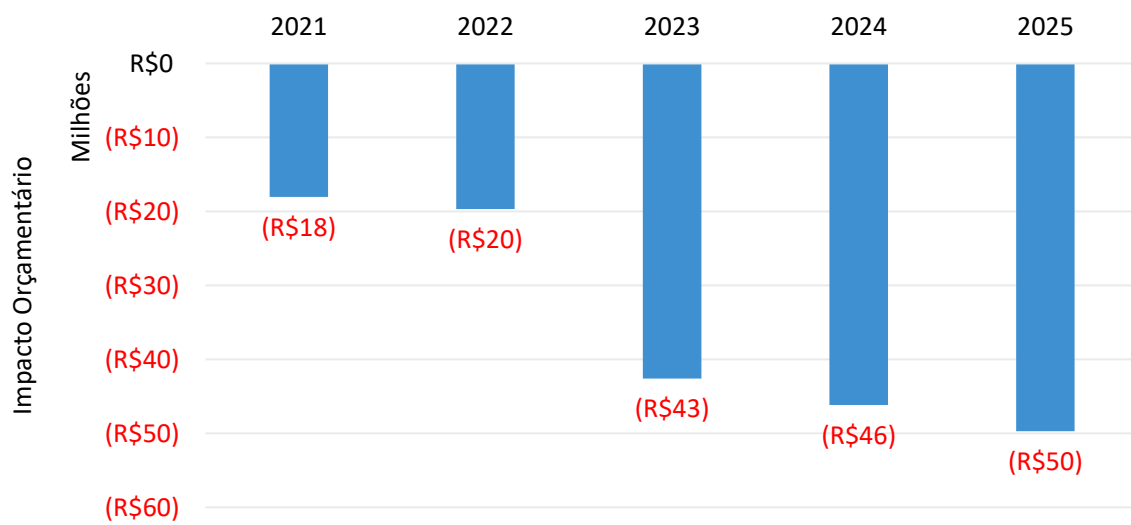
O impacto orçamentário está apresentado na Tabela 41 e na Figura 18. Considerando a redução da judicialização (R\$ 90,4 milhões em 2021 e R\$ 533,8 milhões em 5 anos), o impacto orçamentário fica estimado em uma economia de R\$ 18,0 milhões em 2021 e em R\$ 176,1 milhões em 5 anos.

Tabela 41: Impacto orçamentário (2021-2025)

	2021	2022	2023	2024	2025	
Pompe Tardia (total)	126	137	149	160	172	
Cenário com ampliação de uso para DPIT						
Pacientes em tratamento	101	110	89	96	102	
Custo medicação (R\$)	72.381.572	78.926.714	64.177.143	68.796.700	73.416.256	
Cenário sem ampliação de uso para DPIT						
Pacientes em tratamento	126	137	149	160	172	
Custo judicialização (R\$)	90.425.052	98.601.785	106.778.518	114.955.252	123.131.985	
Impacto orçamentário (R\$)	-18.043.480	- 19.675.071	-42.601.375	-46.158.552	- 49.715.729	
Total 2021-2025					Custo cenário incorporação	R\$ 357.698.384
					Custo cenário judicialização	R\$ 533.892.592
					Impacto Orçamentário	- R\$ 176.194.207

Fonte: elaboração própria.

Figura 18: Impacto orçamentário (2021-2025)



Fonte: elaboração própria.

5.3.2. Análise de sensibilidade

5.3.2.1. Número de pacientes com acesso via judicialização

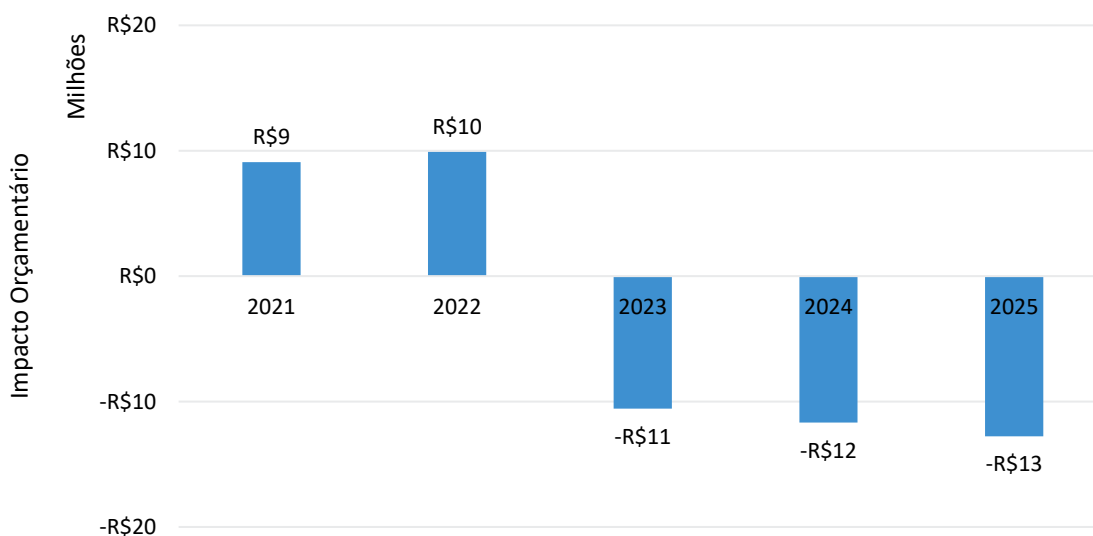
Entendemos que pode existir uma incerteza em relação ao número de pacientes que obteriam acesso via judicialização no cenário atual. Nessa análise de sensibilidade, considerando que só 70% dos pacientes obteriam acesso por essa via no cenário atual (sem uso de critérios de início e interrupção da terapia), o impacto orçamentário em 2021 será de aproximadamente R\$ 9,0 milhões e em 5 anos uma economia de R\$ 16,0 milhões de reais, conforme apresentado na seguinte tabela.

Tabela 42: Impacto orçamentário - análise de sensibilidade (2021-2025)

	2021	2022	2023	2024	2025
Pompe Tardia (total)	126	137	149	160	172
Cenário com ampliação de uso para DPIT					
Pacientes em tratamento	101	110	89	96	102
Custo medicação (R\$)	72.381.572	78.926.714	64.177.143	68.796.700	73.416.256
Cenário sem ampliação de uso para DPIT					
Pacientes em tratamento	88	96	104	112	120
Custo judicialização (R\$)	63.297.536	69.021.249	74.744.963	80.468.676	86.192.390
Impacto orçamentário (R\$)	9.084.036	9.905.464	-10.567.820	-11.671.977	-12.776.134
Total 2021-2025			Custo cenário incorporação		R\$ 357.698.384
			Custo cenário judicialização		R\$ 373.724.814
			Impacto Orçamentário		-R\$ 16.026.430

Fonte: elaboração própria.

Figura 19: Impacto orçamentário – análise de sensibilidade (2021-2025)



6. Recomendações de outras agências de ATS

Foram realizadas buscas por recomendações fundamentadas em processos de avaliação de tecnologia nas seguintes organizações internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE - Inglaterra), *Haute Autorité de Santé* (HAS - França) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC - Austrália).

6.1. National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Inglaterra)

A alfa-*alglicosidase* foi autorizada na Europa em 2006. Entre 2002 e 2013 o NICE não participou das decisões de financiamento para terapias consideradas ultra órfãs, essas decisões passaram por um processo nacional de comissionamento. Esse foi o caso para várias terapias de reposição enzimática para doenças de depósito lisossômico incluindo Gaucher, Fabry, MPS I e VI e Pompe, pelo que a alfa-*alglicosidase* é parte do *British National Formulary* e é usada para tratar pacientes com doença de Pompe.

Hoje o NICE considera a alfa-*alglicosidase* como o padrão de tratamento para os pacientes com doença de Pompe de início tardio pelo que é usado como comparador na proposta de avaliação de um produto investigacional (*Avalglucosidase alfa for treating Pompe disease [ID3737]*). O NICE usa como referência o Consenso Europeu (7.2 Consenso europeu) para identificar os pacientes com DPIT candidatos a TRE.

6.2. Haute Autorité de Santé – HAS (França)

A recomendação do uso da alfa-*alglicosidase* em pacientes com doença de Pompe de início tardio da HAS está principalmente sustentada no ECR de 90 pacientes identificado na revisão sistemática do presente parecer.^{37,41,46,54,55} A HAS reconhece o benefício observado nesse ECR para os desfechos de teste de caminhada de seis minutos e CVF.

Para os pacientes com DPIT, a HAS recomenda que a TRE comece logo após as primeiras sinais de déficit musculoesquelético ou respiratório em pacientes cujo diagnóstico foi confirmado em testes laboratoriais. A avaliação da resposta dos pacientes é feita de maneira semianual considerando a função motora e respiratória. Recomenda-se manter a TRE enquanto a avaliação anual mostre uma melhoria ou estabilização das deficiências musculoesqueléticas e diafragmáticas. Outros critérios para interromper podem ser considerados junto com a qualidade de vida do paciente.

6.3. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC e Life Saving Drugs Program (Austrália)*

Os pacientes com doença de Pompe possuem acesso à alfa-*glucosidase* por meio do programa *Life Saving Drugs Program*.⁸³ De acordo com esse programa, pacientes com doença de Pompe de todas as formas podem receber o tratamento com alfa-*glucosidase*, de acordo com critérios de inclusão e exclusão pré-definidos; além disso, esses pacientes são monitorados e periodicamente a efetividade do tratamento é avaliada. Para pacientes com doença de Pompe de início tardio, os critérios de elegibilidade para o tratamento são descritos abaixo.

Critérios de inclusão:

- Pacientes entre 24 meses e 18 anos, com diagnóstico de doença de Pompe de início tardio juvenil;
- Pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de doença de Pompe de início tardio adulto e pelo menos um dos seguintes critérios:
 - CVF <80% do valor predito (na posição supinada ou vertical);
 - Apneia ou hipopneia - mais de cinco episódios por hora; ou mais de dois episódios de dessaturação grave (saturação de oxigênio <80%) em uma noite;
 - Fraqueza muscular significativa, evidenciada pelo teste MMT, com score MRC de quatro ou menos em qualquer membro, acompanhada de TC6min.

Critérios de exclusão:

- Pacientes em uso de suporte ventilatório invasivo devido a falência respiratória (pacientes recebendo suporte agudo por condições como insuficiência cardíaca ou infecção respiratória aguda não devem ser excluídos);
- Presença de outras doenças graves ou com risco de vida, cujo prognóstico provavelmente não será influenciado com o uso de TRE;
- Pacientes com outras condições clínicas que podem comprometer a resposta à TRE;

- Tabagistas;
- Pacientes participando de estudos clínicos.

Critérios de interrupção:

- Incapacidade de cumprimento do tratamento ou das avaliações, ou do fornecimento de dados sobre a efetividade do tratamento;
- Falha do tratamento em melhorar os sintomas que justificaram o início do uso de TRE;
- Evidência de progressão da doença, que pode ser observada por: a) necessidade de ventilação invasiva constante por um período de 14 dias ou mais; b) piora de pelo menos 20% no TC6min em um ano; c) piora de pelo menos 10% na CVF em um ano.
- Desenvolvimento de complicações com risco de vida, que podem comprometer a efetividade da TRE, como reações infusionais e reações mediadas por anticorpos que não são controladas pela alteração da taxa de infusão ou pelo uso de outros medicamentos;
- Desenvolvimento de outras doenças graves ou com risco de vida, cujo prognóstico provavelmente não será influenciado com o uso de TRE;
- Desenvolvimento de outras condições clínicas que podem comprometer a resposta à TRE;

6.4. Resumo das recomendações de outras agências de ATS

Agência	Resumo dos critérios de início, exclusão e interrupção recomendados
NICE - Inglaterra	<p>Critérios de início do Consenso Europeu</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnóstico confirmado ao medir atividade enzimática e/ou mutações do gene GAA. ▪ Sintomático no momento da avaliação clínica. ▪ Funcionalidade residual esquelética e respiratória relevante que é clinicamente importante manter ou melhorar. ▪ Ausência de outras doenças que ameacem a vida. <p>Critérios de interrupção do Consenso Europeu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reações severas relacionadas com a infusão. ▪ Títulos de anticorpos elevados. ▪ Decisão própria do paciente. ▪ Incumprimento das infusões e avaliações. ▪ Diagnóstico de outra doença que ameace a vida. ▪ Ausência de melhora ou estabilização na função respiratória ou esquelética dentro dos primeiros dois anos do tratamento.
HAS - França	<p>Critérios de início</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnóstico confirmado em testes laboratoriais. ▪ Déficit musculoesquelético ou respiratório. <p>Critérios de interrupção</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausência de melhora ou estabilização das deficiências musculoesqueléticas e diafragmáticas. ▪ Vontade do paciente, baixa tolerância, piora do estado de saúde.
PBAC e LSDP - Austrália	<p>Critérios de início (pelo menos um)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CVF <80% do valor predito. ▪ Apnéia ou hipopnéia. ▪ Fraqueza muscular evidenciada pelo teste MMT, com escore de MRC de quatro ou menos acompanhada de TC6min. <p>Critérios de exclusão</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uso de suporte ventilatório invasivo devido a falência respiratória. ▪ Presença de outras doenças graves ou com risco de vida ou outras condições que podem comprometer a resposta à TRE. ▪ Tabagistas ▪ Pacientes em estudos clínicos <p>Critérios de interrupção</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Incapacidade de cumprimento do tratamento ou das avaliações ou do fornecimento de dados sobre a efetividade do tratamento. ▪ Falha do tratamento em melhorar os sintomas que justificaram o início do uso da TRE. ▪ Evidência de progressão da doença: necessidade de ventilação invasiva ou queda de 20% no TC6min em um ano ou queda de 10% na CV em um ano. ▪ Desenvolvimento de complicações com risco de vida. ▪ Desenvolvimento de outras doenças graves ou com risco de vida. ▪ Desenvolvimento de outras condições clínicas que podem comprometer a resposta à TRE.

7. Diretrizes e protocolos de uso disponíveis

7.1. Rede Brasileira de Estudos da Doença de Pompe

A Rede Brasileira de Estudos da Doença de Pompe (REBREPOM) publicou em 2016 diretriz para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento clínico de pacientes com doença de Pompe juvenil e do adulto.⁸⁶

A dose padrão da alfa-*glucosidase* é de 20mg/kg a cada 15 dias, com infusão por um período mínimo de quatro horas. De acordo com a REBREPOM, o tratamento deverá ser realizado em centros de referência e as recomendações para uso de terapia de reposição enzimática estão sumarizadas na Tabela 43.

Tabela 43: Sumário das recomendações para o tratamento com terapia de reposição enzimática de acordo com a REBREPOM

Pacientes assintomáticos sem sinais clínicos objetivos:

Pacientes devem ser examinados para a fraqueza muscular proximal. O tratamento com TRE deve ser considerado se:

Sintomas aparecerem;

Pacientes apresentarem fraqueza muscular proximal e/ou diminuição 10% ou mais na CVF (supinada).

Pacientes assintomáticos com sinais clínicos objetivos:

O tratamento com TRE deve ser considerado se:

Paciente é assintomático com fraqueza muscular detectada por direta;

Biópsia muscular tipicamente vacuolar;

Diminuição 10% ou mais na CVF (supinada).

Pacientes sintomáticos:

O tratamento com TRE deve ser considerado se:

Diminuição 10% ou mais na CVF (supinada); ou aumento da fraqueza muscular; com ou sem suporte respiratório;

Paciente apresenta dificuldade em conduzir tarefas da rotina diária.

Pacientes graves: Seu paciente está confinado na cadeira de rodas ou utilizando ventilação invasiva contínua:

O tratamento com TRE é recomendado por 1 ano, seguido de avaliações da efetividade do tratamento;

Após um ano de tratamento, um time multidisciplinar deve revisar o tratamento caso por caso, especialmente para pacientes que requerem ventilação invasiva contínua.

Duração do tratamento: reavaliações anuais devem ser feitas para revisar a efetividade do tratamento.

Monitoramento: Pacientes recebendo TRE devem ter seus níveis de anticorpos IgG monitorados a cada 3 meses por até 2 anos, e depois anualmente.

CVF: capacidade vital forçada; REBREPOM: Rede Brasileira de Estudos da Doença de Pompe; TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: adaptado de Llerena Junior et al., 2015.⁸⁶

7.2. Consenso europeu

Em 2017 foi publicado um consenso do *European Pompe Consortium*, intitulado de "*European Consensus for Starting and Stopping Enzyme Replacement Therapy in Adult Patients With Pompe Disease: A 10-year Experience*".⁸⁵

De acordo com esse documento, não há evidência para tratamento com terapia de reposição enzimática para pacientes pré-sintomáticos, devendo esses serem acompanhados regularmente (a cada seis meses a um ano).

O tratamento com TRE deve ser iniciado em pacientes que apresentam concomitantemente fraqueza muscular (avaliados por testes de força muscular ou que apresentam prejuízo nas atividades diárias) e acometimento respiratório (capacidade vital forçada < 80%). Apesar da indicação ser de iniciar o tratamento precocemente, há benefício para pacientes gravemente acometidos (por exemplo, necessidade de suporte ventilatório e cadeira de rodas), devendo esses serem tratados.

O grupo recomenda que o período inicial de tratamento seja de dois anos, após o qual a efetividade do tratamento deve ser avaliada. Caso haja deterioração substancial na função respiratória e motora, a interrupção do tratamento deve ser discutida.

7.3. Instituto Mexicano del Seguro Social

Em 2010, o instituto publicou diretriz para o diagnóstico e tratamento de pacientes com doença de Pompe.

A diretriz recomenda que a suspeita de doença de Pompe de início deve ser investigada em pacientes com manifestações neuromusculares (fraqueza muscular no troco e na musculatura pélvica proximal, intolerância ao exercício, dispneia de esforço, câimbras, ortopneia, síndrome de apneia obstrutiva do sono, dificuldades para mastigar ou deglutir, macroglossia) e cardíacas (arritmia, como taquicardia supraventricular e síndrome de Wolff-Parkinson-White). O diagnóstico confirmatório se dá pela mensuração da atividade enzimática ou por análises de mutação do gene GAA, que devem preferencialmente ser realizadas antes do início da TRE.

Em relação ao acompanhamento dos pacientes, é recomendado que seja realizado periodicamente (para pacientes com a forma tardia, a frequência recomendada é semestral) em centros hospitalares com equipe multidisciplinar, avaliando todos os órgãos

possivelmente afetados. No momento do diagnóstico deve ser realizada avaliação neurológica, motora, cognitiva, neurofisiológica (por eletromiografia), otorrinolaringológica, cardiológica (incluindo raio-X de tórax, eletrocardiograma, ecocardiograma e Holter 24 horas), pneumológica, ortopédica e nutricional. Além disso, recomenda-se aconselhamento genético para os pais de indivíduos afetados com doença de Pompe.

Recomenda-se que todo paciente com diagnóstico confirmado de doença de Pompe, independente da variante (precoce ou tardia), inicie o tratamento com TRE (alfa-glicosidase na dose de 20mg/kg a cada duas semanas). Não existem critérios definidos para o início do tratamento, e entende-se que o início do tratamento deve ser realizado o mais rapidamente possível, para aumentar as chances de melhores prognósticos. Nas primeiras semanas de tratamento deve haver acompanhamento da função cardíaca e avaliação da presença de arritmias; durante as infusões deve haver monitoramento cardíaco e de saturação de oxigênio. O tratamento deve ser suspenso em casos de: piora clínica sem explicação por outras comorbidades, ausência de benefício clínico em um período de no mínimo 12 meses, desenvolvimento de comorbidade grave com risco de óbito, progressão do dano tecidual (avaliado por biopsia muscular), choque anafilático não responsivo a manejo farmacológico profilático ou por desejo do paciente.

8. Considerações finais

No presente dossiê foram apresentadas evidências para efetividade, custo-efetividade e impacto orçamentário da alfa-*glucosidase* para o tratamento de pacientes com doença de Pompe de início tardio.

A evidência clínica disponível sinaliza para uma redução importante da mortalidade, na ordem de 59% em termos relativos, que acaba repercutindo em uma taxa anual absoluta de 2 a 4%. Essa estimativa é procedente de coorte multicêntrica de 283 pacientes, com acompanhamento por até nove anos (mediana de seis anos).

Há evidências, a partir de estudos observacionais e de intervenção, que diminui a progressão de sintomas respiratórios e do aparelho locomotor, promovendo melhora clínica em desfechos como distância percorrida em TC6min. O desenvolvimento de estudos clínicos randomizados que visem a identificar desfechos duros é desafiador no contexto de doenças raras crônico-degenerativas; além da dificuldade de recrutamento, por questões éticas, uma vez que os estudos mostram benefícios em desfechos substitutos, os mesmos entram em fase de extensão, com oferta do medicamento a todos os participantes. É importante levar em consideração que a efetividade do tratamento é esperada em um horizonte de tempo maior, devido ao seu efeito modificador no curso da doença.

Em relação a avaliação econômica, foram desenvolvidos dois diferentes modelos, com razões de custo-efetividade incremental variando de R\$ 2.669.927 / AVG a R\$ 5.194.899 / AVAQ, sendo consistentes em análises de sensibilidade. A alfa-*glucosidase* provavelmente possui razão de custo-efetividade incremental semelhante à de outras doenças raras recentemente incorporadas, como por exemplo, atrofia muscular espinhal, mucopolissacaridoses e hemoglobinúria paroxística noturna.

Na análise de impacto orçamentário observaram-se economias ao assumir que, sem a aplicação do uso, a totalidade de pacientes poderia ter acesso via judicial. A conclusão da análise foi robusta frente a uma variação da proporção de pacientes com acesso via judicial. Os resultados destas análises mostraram que o uso de critérios de início e interrupção dentro de um PCDT podem conciliar o aparente conflito entre o acesso e a sustentabilidade do SUS.

O protocolo de uso do governo australiano parece ser aplicável no Brasil e pode auxiliar a CONITEC a definir critérios para indicação de uso, monitoramento e interrupção

do tratamento caso a mesma venha a ser incorporada. Por se tratar de um medicamento de custo elevado, entendemos que esforços devam ser feitos para assegurar que a alfa-
alglicosidase seja direcionada a pacientes que tendem a mais se beneficiar dela.

Em nossa visão, a alfa-
alglicosidase fornecerá aos pacientes com doença de Pompe de início tardio um tratamento que retarda e detém a progressão da doença, aliviando os efeitos físicos e podendo influenciar na qualidade de vida desses pacientes, permitindo que eles permaneçam ativos, independentes e produtivos em sua família, comunidade e sociedade por mais tempo. Esperamos que, com esse documento, possamos dar suporte à CONITEC para a tomada de decisão sobre a incorporação da tecnologia, contextualizando as evidências apresentadas sobre efetividade e custos com as políticas e necessidades do SUS e de seus usuários e sua política de atenção às doenças raras.

9. Referências

1. 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.
2. Pompe Disease Diagnostic Working Group, Winchester B, Bali D, Bodamer OA, Caillaud C, Christensen E, 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.
3. Llerena JC, Horovitz DM, Marie SKN, Porta G, Giugliani R, Rojas MVM, et al. The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr*. 2009;155(4 Suppl):S47-56.
4. 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.
5. Geel TM, McLaughlin PMJ, de Leij LFMH, Ruiters MHJ, Niezen-Koning KE. Pompe disease: current state of treatment modalities and animal models. *Mol Genet Metab*. 2007;92(4):299–307.
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. Toscano A, Rodolico C, Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Ann Transl Med*. 2019;7(13):284–284.
8. Ehrlich A. Glycogen Storage Disease Type II (Pompe Disease) [Internet]. DynaMed. Ipswich; 2018 [capturado em 6 jun. 2020]. Disponível em: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T116933>.
9. van der Ploeg AT, Reuser AJJ. Pompe's disease. *Lancet Lond Engl*. 2008;372(9646):1342–53.
10. Kishnani PS, Hwu W-L, 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.
11. Leslie N, Bailey L. Pompe Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., organizadores. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993 [capturado em 6 jun. 2020]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/>.
12. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet Lond Engl*. 2012;379(9813):335–41.

13. Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, Sirrs S, Sarnat HB, Myers K, et al. Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(4):472–85.
14. Koeberl DD, Kishnani PS, Chen YT. Glycogen storage disease types I and II: Treatment updates. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):159–64.
15. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve.* 2012;45(3):319–33.
16. Van der Beek N a. ME, Hagemans MLC, Reuser AJJ, Hop WCJ, Van der Ploeg AT, Van Doorn PA, et al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord NMD.* 2009;19(2):113–7.
17. Winkel LPF, Hagemans MLC, van Doorn PA, Loonen MCB, Hop WJC, Reuser AJJ, et al. The natural course of non-classic Pompe’s disease; a review of 225 published cases. *J Neurol.* 2005;252(8):875–84.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Alfa-*alglicosidase* como terapia de reposição enzimática da doença de Pompe: relatório de recomendação [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [capturado em 6 jun. 2020]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_alfa-*alglicosidase*_Pompe_CP_33_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_alfa-<i>alglicosidase</i>_Pompe_CP_33_2019.pdf).
19. Schünemann HJ, Tugwell P, Reeves BC, Akl EA, Santesso N, Spencer FA, et al. Non-randomized studies as a source of complementary, sequential or replacement evidence for randomized controlled trials in systematic reviews on the effects of interventions. *Res Synth Methods.* 2013;4(1):49–62.
20. 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.
21. 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.
22. Higgins J, Thomas J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. 2019 [capturado em 6 jun. 2020]. Disponível em: [/handbook/current](#).
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Med.* 2009;6(7):e1000097.
24. The Joanna Briggs Institute. *JBIR Reviewer’s Manual* [Internet]. 2019 [capturado em 6 jun. 2020]. Disponível em: <https://wiki.joannabriggs.org/display/MANUAL/JBI+Reviewer%27s+Manual>.

25. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
26. The Joanna Briggs Institute. Critical appraisal checklist for case series [Internet]. JBI; 2017 [capturado em 6 jun. 2020]. Disponível em: https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf.
27. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa Hospital Research Institute. 2019 [capturado em 6 jun. 2020]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
28. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
29. Alonso-Pérez J, Nuñez-Peralta C, Montesinos P, Sánchez-González J, Llauger J, Segovia S, et al. A prospective 4 years longitudinal study of quantitative muscle MRI in a large cohort of patients with Late Onset Pompe disease. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(s2):S34.
30. 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.
31. 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.
32. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, Moggio M, Comi GP, Musumeci O, et al. New motor outcome function measures in evaluation of late-onset Pompe disease before and after enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve*. 2012;45(6):831–4.
33. Clemens P, Laforet P, Kacena K, Sanson B-J, Hopkin R, Van Der Ploeg A. Long-Term Efficacy of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe Disease (P1.120). *Neurology*. 2017;88(16 Supplement):P1.120.
34. de Vries JM, Kuperus E, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Wens SCA, Stok M, et al. Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2017;19(1):90–7.
35. de Vries JM, van der Beek NAME, Hop WCJ, Karstens FPJ, 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.
36. Filosto M, Cotti Piccinelli S, Ravaglia S, Servidei S, Moggio M, Musumeci O, et al. Assessing the Role of Anti rh-GAA in Modulating Response to ERT in a Late-Onset

- Pompe Disease Cohort from the Italian GSDII Study Group. *Adv Ther.* 2019;36(5):1177–89.
37. 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 Off J Am Coll Med Genet.* 2011;13(7):625–31.
 38. Güngör D, de Vries JM, Hop WC, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:34.
 39. Güngör D, de Vries JM, Brusse E, Kruijshaar ME, Hop WCJ, Murawska M, et al. Enzyme replacement therapy and fatigue in adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab.* 2013;109(2):174–8.
 40. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, D'Agostino RB, Hagemans MLC, 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.
 41. Harlaar L, Hogrel J-Y, Perniconi B, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Taouagh N, et al. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. *Neurology.* 2019;93(19):e1756–67.
 42. 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.
 43. Kuperus E, van der Meijden JC, In 't Groen SLM, Kroos MA, Hoogeveen-Westerveld M, Rizopoulos D, et al. The ACE I/D polymorphism does not explain heterogeneity of natural course and response to enzyme replacement therapy in Pompe disease. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208854.
 44. Marzorati M, Porcelli S, Bellistri G, Morandi L, Grassi B. Exercise testing in late-onset glycogen storage disease type II patients undergoing enzyme replacement therapy. *Neuromuscul Disord NMD.* 2012;22 Suppl 3:S230-234.
 45. Nagura H, Hokugo J, Ueda K. Long-Term Observation of the Safety and Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy in Japanese Patients with Pompe Disease: Results From the Post-marketing Surveillance. *Neurol Ther.* 2019;8(2):397–409.
 46. Orlikowski D, Falissard B, Laforêt P, van der Ploeg AT, Annane D. P4.41 Alglucosidase alfa reduces non-invasive ventilation needs in late-onset Pompe disease: Post-hoc analysis from the late onset treatment study. *Neuromuscul Disord.* 2011;21(9–10):716–7.
 47. 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 NMD.* 2011;21(7):477–82.

48. Ravaglia S, Danesino C, Moglia A, Costa A, Cena H, Maccarini L, et al. Changes in nutritional status and body composition during enzyme replacement therapy in adult-onset type II glycogenosis. *Eur J Neurol*. 2010;17(7):957–62.
49. 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.
50. Shirilla D, Pasnoor M, Jawdat O, Farmakidis C, Jabari D, Barohn R, et al. Frequency of performance outcome measures in LOPD. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2020;21(3):165.
51. van Capelle CI, van der Beek N a. ME, Hagemans MLC, Arts WFM, Hop WCJ, Lee P, et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: a three-year open-label study. *Neuromuscul Disord NMD*. 2010;20(12):775–82.
52. van der Meijden JC, Güngör D, Kruijshaar ME, Muir ADJ, Broekgaarden HA, van der Ploeg AT. Ten years of the international Pompe survey: patient reported outcomes as a reliable tool for studying treated and untreated children and adults with non-classic Pompe disease. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(3):495–503.
53. van der Meijden JC, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, van Doorn PA, van der Beek NAME, van der Ploeg AT. Enzyme replacement therapy reduces the risk for wheelchair dependency in adult Pompe patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):82.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Semplicini C, De Antonio M, Taouagh N, Béhin A, Bouhour F, Echaniz-Laguna A, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: prospective analysis from the French Pompe Registry. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2020 [capturado em 14 jun. 2020]; Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jimd.12272>.
58. van der Ploeg A, Carlier PG, Carlier R-Y, 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.

59. Stockton DW, Kishnani P, van der Ploeg A, Llerena J, Boentert M, Roberts M, et al. Respiratory function during enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start. *J Neurol* [Internet]. 2020 [capturado em 14 jun. 2020]; Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-020-09936-8>.
60. Carrasco-Rozas A, Fernández-Simón E, Lleixà MC, Belmonte I, Pedrosa-Hernandez I, Montiel-Morillo E, et al. Identification of serum microRNAs as potential biomarkers in Pompe disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(7):1214–24.
61. Figueroa-Bonaparte S, Segovia S, Llauger J, Belmonte I, Pedrosa I, Alejaldre A, et al. Muscle MRI Findings in Childhood/Adult Onset Pompe Disease Correlate with Muscle Function. Sampaolesi M, organizador. *PLOS ONE*. 2016;11(10):e0163493.
62. Klinikum der Universitaet Muenchen, Genzyme, a Sanofi Company. Long-term Outcome in Late-onset Pompe Disease Treated Beyond 36 Months (ATBIG-Pompe-Study) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 fev [capturado em 6 jun. 2020]. Report No.: NCT02824068. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02824068>.
63. National Taiwan University Hospital. A Long-term Study for the Outcome of Pompe Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2017 jul [capturado em 4 jun. 2020]. Report No.: NCT02399748. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02399748>.
64. Genzyme, a Sanofi Company. Pompe Disease Registry [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 maio [capturado em 4 jun. 2020]. Report No.: NCT00231400. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00231400>.
65. Sanofi. A Phase 3 Randomized, Multicenter, Multinational, Double-blinded Study Comparing the Efficacy and Safety of Repeated Biweekly Infusions of Avalglucosidase Alfa (neoGAA, GZ402666) and Alglucosidase Alfa in Treatment naïve Patients With Late-onset Pompe Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 abr [capturado em 4 jun. 2020]. Report No.: NCT02782741. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02782741>.
66. Amicus Therapeutics. A Phase 3 Double-blind Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Intravenous ATB200 Co-administered With Oral AT2221 in Adult Subjects With Late Onset Pompe Disease Compared With Alglucosidase Alfa/Placebo [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 mar [capturado em 4 jun. 2020]. Report No.: NCT03729362. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03729362>.
67. Genzyme, a Sanofi Company. A Prospective Safety Sub-Registry to Assess Anaphylaxis and Severe Allergic Reactions, and Severe Cutaneous and Systemic Immune Complex Mediated Reactions With Alglucosidase Alfa Treatment [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 maio [capturado em 4 jun. 2020]. Report No.: NCT01710813. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01710813>.
68. Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Genzyme, a Sanofi Company. A Natural History Study of Adult Onset Pompe Disease Using Muscle

- MRI [Internet]. clinicaltrials.gov; 2013 ago [capturado em 6 jun. 2020]. Report No.: NCT01914536. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01914536>.
69. Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Genzyme, a Sanofi Company. Search for Serum/Plasma Biomarkers in Pompe's Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2017 mar [capturado em 6 jun. 2020]. Report No.: NCT03045042. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03045042>.
 70. BioMarin Pharmaceutical. A Prospective, Noninterventional, Observational Study of Late-Onset Pompe Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2016 out [capturado em 4 jun. 2020]. Report No.: NCT02221362. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02221362>.
 71. Genzyme, a Sanofi Company. Alglucosidase Alfa Temporary Access Program [Internet]. clinicaltrials.gov; 2014 fev [capturado em 4 jun. 2020]. Report No.: NCT00520143. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00520143>.
 72. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, Rizopoulos D, Kanters TA, Wens SCA, et al. Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39:253–60.
 73. 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.
 74. Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract*. 2017;23(2):377–81.
 75. Kanters TA, van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Redekop WK, Rutten-van Mölken MPMH, 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.
 76. Rohatgi A. WebPlotDigitizer - Extract data from plots, images, and maps [Internet]. San Francisco, California, USA; 2019 [capturado em 7 jun. 2020]. Disponível em: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>.
 77. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 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 [Internet]. Sistema IBGE de Recuperação Automática (SIDRA). 2008 [capturado em 7 jun. 2020]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645#resultado>.
 78. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Pompe: relatório de recomendação [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [capturado em 7 jun. 2020]. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/PCDT_DoencaPompe_CP_13_2020.pdf.

79. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2º ed. Brasília: MS; 2014.
80. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2018 [capturado em 30 abr. 2020]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>.
81. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2012;28(7):1223–38.
82. Kanters TA, Hagemans MLC, van der Beek NAME, Rutten FFH, van der Ploeg AT, Hakkaart L. Burden of illness of Pompe disease in patients only receiving supportive care. *J Inher Metab Dis*. 2011;34(5):1045–52.
83. Australian Government Department of Health. Life Saving Drugs Program (LSDP) guidelines and application form for subsidised treatment for Infantile-onset, Juvenile Late-onset or Adult Late-onset Pompe disease [Internet]. 2015 [capturado em 7 jun. 2020]. Disponível em: <http://australianpompe.org.au/wp-content/uploads/2017/09/Guidelines-for-the-treatment-of-Pompe-disease-through-the-LSDP.pdf>.
84. Marcondes B, Wilker E, Laredo F, Falavigna M, Llerena Juan. Characteristics of Late Onset Pompe Disease Patients in Latin America – A Patient Registry Analysis. Aceito: Virtual ISPOR Europe 2020, 16 a 19 de novembro de 2020. Online.
85. van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, Laforêt P, Angelini C, Lachmann RH, et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol*. 2017;24(6):768-e31.
86. Llerena Junior JC, Nascimento OJ, Oliveira ASB, Dourado Junior MET, 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.
87. Alonso-Pérez J, Segovia S, Domínguez-González C, Olivé M, Mendoza Grimón MD, Fernández-Torrón R, et al. Spanish Pompe registry: Baseline characteristics of first 49 patients with adult onset of Pompe disease. *Med Clínica Engl Ed*. 2020;154(3):80–5.
88. Andreassen CS, Schlütter JM, Vissing J, Andersen H. Effect of enzyme replacement therapy on isokinetic strength for all major muscle groups in four patients with Pompe disease—a long-term follow-up. *Mol Genet Metab*. 2014;112(1):40–3.

89. Angelini C, Semplicini C, Pegoraro E, Filosto M, Marrosu G, Piras R, et al. O-3 Clinical features and outcome measures during 1 year enzyme replacement therapy in late onset GSD II patients. *Acta Myol.* 2011;30(2):159.
90. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, Bembi B, Servidei S, Moggio M, et al. I-4 Long-term follow-up effects on enzyme replacement treatment of adult form of acid maltase deficiency myopathy. *Acta Myol.* 2011;30(2):152.
91. 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.
92. Austin S, Kishnani P, Case L, Lachmann R, Appleby M, Mozaffar T, et al. Extended treatment with VAL-1221, a novel protein targeting cytoplasmic glycogen, in patients with late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab.* 2020;129:S24.
93. Baba S, Yoshinaga D, Akagi K, Matsuda K, Yokoyama A, Yoshida T, et al. Enzyme Replacement Therapy Provides Effective, Long-Term Treatment of Cardiomyopathy in Pompe Disease. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2018;82(12):3100–1.
94. Banugaria S, Prater S, Ng Y-K, Kobori J, Finkel R, Ladda R, et al. The role of anti-rhga antibody titers and clinical outcomes in infantile pompe disease patients. *Mol Genet Metab.* 2010;99(3):199–200.
95. Banugaria SG, Prater SN, Ng Y-K, Kobori JA, Finkel RS, Ladda RL, et al. The impact of antibodies on clinical outcomes in diseases treated with therapeutic protein: Lessons learned from infantile Pompe disease. *Genet Med.* 2011;13(8):729–36.
96. Boentert M, Florian A, Dräger B, Young P, Yilmaz A. Pattern and prognostic value of cardiac involvement in patients with late-onset pompe disease: a comprehensive cardiovascular magnetic resonance approach. *J Cardiovasc Magn Reson [Internet].* 2016 [capturado em 6 jun. 2020];18. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5146906/>.
97. Broomfield A, Davison J, Fletcher J, Finnegan N, Wood M, Hensman P, et al. The UK experience of enzyme replacement therapy in patients with infantile onset Pompe disease. *Mol Genet Metab.* 2015;114.
98. Broomfield A, Fletcher J, Davison J, Finnegan N, Fenton M, Chikermane A, et al. Response of 33 UK patients with infantile-onset Pompe disease to enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(2):261–71.
99. Case LE, Bjartmar C, Morgan C, Casey R, Charrow J, Clancy JP, et al. Safety and efficacy of alternative alglucosidase alfa regimens in Pompe disease. *Neuromuscul Disord NMD.* 2015;25(4):321–32.
100. Chien Y-H, Hwu W-L, Lee N-C, Chen C-A, Tsai F-J, Tsai W-H, et al. Long-term follow-up results in patients with classic infantile Pompe disease receiving enzyme therapy since newborn. *Mol Genet Metab.* 2013;108:S29–S30.

101. Corzo D, Byrne B, Hwu W-L, Leslie N, Mandel H, Nicolino M. Alglucosidase Alfa (Myozyme®) in Infants and Children with Rapidly Progressive Pompe Disease. *Clin Ther.* 2008;30:S9–10.
102. Cotti Piccinelli S, Ravaglia S, Servidei S, Moggio M, Musumeci O, Donati MA, et al. The role of anti rh-GAA in modulating response to ert in late-onset pompe disease: The final data from the IgERT study. *Acta Myol.* 2019;38(2):133.
103. Day J, Duong T, Hahn S, Kronn D, Leslie N, Pena L, et al. Minimal important difference and 4000L alglucosidase alfa effect size of the gross motor function measure-88 (GMFM-88) in pompe disease: Distribution-based estimates from ADVANCE. *Ann Neurol.* 2017;82(S21):S325–7.
104. de Vries JM. Anti-alglucosidase alfa antibodies and infusion-associated reactions in 73 treated adult Pompe patients. *J Neuromuscul Dis.* 2014;1(s1):S81–403.
105. de Vries JM, Kuperus E, Hoogeveen-Westerveld M, Wens SCA, Kroos MA, Kruijshaar ME, et al. Effects of antibody formation during enzyme replacement therapy in 73 adult patients with Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(9–10):870.
106. Dimachkie M, Barohn R, Byrne B, Goker-Alpan O, Kishnani P, Ladha S, et al. NEO1 and NEO-EXT Studies: Long-Term Safety and Exploratory Efficacy of Repeat Avalglucosidase Alfa Dosing for 5.5 Years in Late-Onset Pompe Disease Patients (695). *Neurology.* 2020;94(15 Supplement):695.
107. Fernández-Simón E, Carrasco-Rozas A, Gallardo E, González-Quereda L, Alonso-Pérez J, Belmonte I, et al. Study of the effect of anti-rhGAA antibodies at low and intermediate titers in late onset Pompe patients treated with ERT. *Mol Genet Metab.* 2019;128(1–2):129–36.
108. Florence JM, Ploeg A van der, Clemens PR, Escolar DM, Laforet P, Rosenbloom B, et al. T.P.1.01 Use of the 6 min walk test as an endpoint in clinical trials for neuromuscular diseases. *Neuromuscul Disord.* 2008;18(9):738–9.
109. 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.
110. Hahn SH, Kronn D, Leslie ND, Pena LDM, Tanpaiboon P, Gambello MJ, et al. Efficacy, safety profile, and immunogenicity of alglucosidase alfa produced at the 4,000-liter scale in US children and adolescents with Pompe disease: ADVANCE, a phase IV, open-label, prospective study. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2018;20(10):1284–94.
111. Harlaar L, Hogrel J, Perniconi B, Kruijshaar M, Rizopoulos D, Taouagh N, et al. O.23A 10 year prospective study on the effects of enzyme replacement therapy in adult Pompe patients. *Neuromuscul Disord.* 2019;29:S122.

112. Harlaar L, Hogrel JY, Perniconi B, Kruijshaar M, Rizopoulos D, Taouagh N, et al. Variable effects of enzyme replacement therapy in adults with Pompe disease: a 10 year prospective study. *Eur J Neurol*. 2019;26:40-.
113. Herbert M, Case LE, Rairikar M, Cope H, Bailey L, Austin SL, et al. Early-onset of symptoms and clinical course of Pompe disease associated with the c.-32-13 T > G variant. *Mol Genet Metab*. 2019;126(2):106–16.
114. Kishnani P, Byrne B, Nicolino M, Mandel H, Leslie N, Hwu W, et al. Enzyme replacement therapy with recombinant human acid alpha glucosidase (rhGAA) in infantile onset Pompe disease (IOPD). *Neuromuscul Disord*. 2005;15(9–10):712.
115. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid -glucosidase: Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007;68(2):99–109.
116. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme y SL, Heller J, Benjamin D, Young S, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab*. 2010;99(1):26–33.
117. Klinge L, Straub V, Neudorf U, Voit T. Enzyme replacement therapy in classical infantile pompe disease: results of a ten-month follow-up study. *Neuropediatrics*. 2005;36(1):6–11.
118. Koeberl D, Smith EC, Case LE, Hopkins S, Childers MK, Walters C, et al. A phase 1 study of gene therapy with ACTUS-101 in late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2020;129(2):S91.
119. Koeberl DD, Case LE, Desai A, Smith EC, Walters C, Han S-O, et al. Improved muscle function in a phase I/II clinical trial of albuterol in Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2020;129(2):67–72.
120. Laforet P, Clemens PR, Corzo D, Escolar D, Florence J, Ploeg A van der, et al. T.O.4 Safety and efficacy results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of alglucosidase alfa for the treatment of Pompe disease in juveniles and adults. *Neuromuscul Disord*. 2008;18(9):832–3.
121. Laforêt P, Laloui K, Granger B, Hamroun D, Taouagh N, Hogrel J-Y, et al. The French Pompe registry. Baseline characteristics of a cohort of 126 patients with adult Pompe disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169(8–9):595–602.
122. Laforêt P. [Late-onset Pompe disease: the lessons drawn from the use of Myosime® - Clinical use of innovative, repurposed or off-label therapies: a real life experience (1)]. *Med Sci MS*. 2019;35 Hors série n° 1:18–21.
123. McDowell R, Li JS, Benjamin DK, Morgan C, Becker A, Kishnani PS, et al. Arrhythmias in patients receiving enzyme replacement therapy for infantile Pompe disease. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2008;10(10):758–62.

124. Merk T, Wibmer T, Schumann C, Krüger S. Glycogen storage disease type II (Pompe disease)--influence of enzyme replacement therapy in adults. *Eur J Neurol*. 2009;16(2):274–7.
125. Nuñez-Peralta C, Alonso-Pérez J, Segovia S, Llauger J, Montesinos P, Belmonte I, et al. P.65A prospective 4 years follow up longitudinal study of quantitative muscle MRI in a large cohort of patients with late onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2019;29:S59–60.
126. Park J-S, Kim H-G, Shin J-H, Choi Y-C, Kim D-S. Effect of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: open pilot study of 48 weeks follow-up. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2015;36(4):599–605.
127. Pichiecchio A, Poloni GU, Ravaglia S, Ponzio M, Germani G, Maranzana D, et al. Enzyme replacement therapy in adult-onset glycogenosis II: is quantitative muscle MRI helpful? *Muscle Nerve*. 2009;40(1):122–5.
128. Ripolone M, Violano R, Ronchi D, Mondello S, Nascimbeni A, Colombo I, et al. Effects of short-to-long term enzyme replacement therapy (ERT) on skeletal muscle tissue in late onset Pompe disease (LOPD). *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018;44(5):449–62.
129. Rohrbach M, Klein A, Köhli-Wiesner A, Veraguth D, Scheer I, Balmer C, et al. CRIM-negative infantile Pompe disease: 42-month treatment outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(6):751–7.
130. Scheidegger O, Leupold D, Sauter R, Findling O, Rösler KM, Hundsberger T. 36-Months follow-up assessment after cessation and resuming of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: data from the Swiss Pompe Registry. *J Neurol*. 2018;265(12):2783–8.
131. Schneider I, Hanisch F, Müller T, Schmidt B, Zierz S. Respiratory function in late-onset Pompe disease patients receiving long-term enzyme replacement therapy for more than 48 months. *Wien Med Wochenschr* 1946. 2013;163(1–2):40–4.
132. Semplicini C, Letard P, De Antonio M, Taouagh N, Perniconi B, Bouhour F, et al. New motor function's outcome measures during 1 year enzyme replacement therapy in 40 late-onset GSDII patients. *Acta Myol*. 2012;31:95.
133. Semplicini C, Letard P, De Antonio M, Taouagh N, Perniconi B, Bouhour F, et al. Late-onset Pompe disease in France: molecular features and epidemiology from a nationwide study. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(6):937–46.
134. Thurberg BL, Lynch Maloney C, Vaccaro C, Afonso K, Tsai AC-H, Bossen E, et al. Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. 2006;86(12):1208–20.
135. Thurberg B. Enzyme replacement therapy reduces glycogen in skeletal muscle biopsies of late-onset Pompe patients. *Mol Genet Metab*. 2013;108(2):S90.

136. Thurberg BL, Carlier P, Kissel JT, Schoser B, Pestronk A, Barohn RJ, et al. A Phase 4 Prospective Study in Patients with Adult Pompe Disease Treated with Alglucosidase Alfa. *J Neuromuscul Dis*. 2015;2(s1):S72–3.
137. 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.
138. van der Beek N a. ME, Soliman OII, van Capelle CI, Geleijnse ML, Vletter WB, Kroos MA, et al. Cardiac evaluation in children and adults with Pompe disease sharing the common c.-32-13T>G genotype rarely reveals abnormalities. *J Neurol Sci*. 2008;275(1–2):46–50.
139. van der Meijden JC, Kruijshaar ME, Harlaar L, Rizopoulos D, van der Beek NAME, van der Ploeg AT. Long-term follow-up of 17 patients with childhood Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(6):1205–14.
140. van der Ploeg A, Clemens PR, Corzo D, Escolar D, Florence J, Laforet P, et al. Placebo-controlled study of alglucosidase alfa in adults with pompe disease. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(1):96.
141. van der Ploeg A, Clemens PR, Corzo D, Escolar D, Florence J, Laforet P, et al. Safety and efficacy results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of alglucosidase alpha for the treatment of Pompe’s disease in juveniles and adults. *Eur J Neurol*. 2008;15(s3):412–3.
142. van der Ploeg A, Clemens P, Corzo D, Lake S, Skrinar A, Escolar D, et al. Results from a randomized, double-blind, multicenter, multinational, placebo-controlled study of the safety and efficacy of myozyme, recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA), for the treatment of Pompe disease in juveniles and adults. *Neurology*. 2008;71(2):155.
143. van der Ploeg AT, de Vries JM, Kuperus E, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Kruijshaar ME, et al. Anti-alglucosidase alfa antibodies and infusion-associated reactions in 73 treated adult Pompe disease patients. *Mol Genet Metab*. 2015;114(2):S121.
144. van der Ploeg A, Clemens P, Hopkin RJ, Kacena K, Sanson B-J, Laforet P. Long-term efficacy of alglucosidase alfa in late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1–2):S134.
145. Gelder C, Poelman E, Plug I, Hoogeveen-Westerveld M, Kuperus E, Beek N, et al. A higher dose of alglucosidase alpha in classic infantile Pompe disease positively affects ventilator-free survival and motor outcome: An open-label single-center study. *Neuromuscul Disord*. 2015;25:S189–90.
146. 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.
147. Kooten H van, Harlaar L, Beek N van der, Doorn P van, Ploeg A van der, Brusse E. P.70Discontinuation of enzyme replacement therapy in adults with Pompe disease: evaluating motives and clinical course. *Neuromuscul Disord.* 2019;29:S61.
 148. Kooten HA van, Harlaar L, Beek NAME van der, Doorn PA van, Ploeg AT van der, Brusse E, et al. Discontinuation of enzyme replacement therapy in adults with Pompe disease: Evaluating the European POMpe Consortium stop criteria. *Neuromuscul Disord.* 2020;30(1):59–66.
 149. Wang LY-J, Ross AK, Li JS, Dearmey SM, Mackey JF, Worden M, et al. Cardiac arrhythmias following anesthesia induction in infantile-onset Pompe disease: a case series. *Paediatr Anaesth.* 2007;17(8):738–48.
 150. Williams JC, Murray AK. Enzyme replacement in Pompe disease with an alpha-glucosidase-low density lipoprotein complex. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1980;16(1):415–23.
 151. Wilson AB, Kishnani PS, van der Ploeg A, Cole A. Selecting an appropriate comparison group: characterizing treated and untreated patients in the pompe registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(S1):S176.
 152. Young SP, Zhang H, Corzo D, Thurberg BL, Bali D, Kishnani PS, et al. Long-term monitoring of patients with infantile-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy using a urinary glucose tetrasaccharide biomarker. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2009;11(7):536–41.
 153. Zhao Y, Wang Z, Lu J, Gu X, Huang Y, Qiu Z, et al. Characteristics of Pompe disease in China: a report from the Pompe registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):78.

APÊNDICE 1 - Artigos excluídos após leitura do artigo completo

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Alonso-Pérez, 2020 ⁸⁷	Spanish Pompe registry: Baseline characteristics of first 49 patients with adult onset of Pompe disease	População
Andreassen, 2014 ⁸⁸	Effect of enzyme replacement therapy on isokinetic strength for all major muscle groups in four patients with Pompe disease-a long-term follow-up	Estudo observacional <30 pacientes
Angelini, 2011 ⁸⁹	Clinical features and outcome measures during 1 year enzyme replacement therapy in late onset GSD II patients	Dados duplicados
Angelini, 2011 ⁹⁰	Long-term follow-up effects on enzyme replacement treatment of adult form of acid maltase deficiency myopathy	Dados duplicados
Angelini, 2009 ⁹¹	Progress in Enzyme Replacement Therapy in Glycogen Storage Disease Type II	Estudo observacional <30 pacientes
Austin, 2020 ⁹²	Extended treatment with VAL-1221, a novel protein targeting cytoplasmic glycogen, in patients with late-onset Pompe disease	Intervenção
Baba, 2018 ⁹³	Enzyme Replacement Therapy Provides Effective, Long-Term Treatment of Cardiomyopathy in Pompe Disease	Estudo observacional <30 pacientes
Banugaria, 2010 ⁹⁴	The role of anti-rhGAA antibody titers and clinical outcomes in infantile pompe disease patients	Dados duplicados (Banugaria 2011) ⁹⁵
Boentert, 2016 ⁹⁶	Pattern and prognostic value of cardiac involvement in patients with late-onset pompe disease: a comprehensive cardiovascular magnetic resonance approach	População
Broomfield, 2015 ⁹⁷	The UK experience of enzyme replacement therapy in patients with infantile onset Pompe disease	Dados duplicados (Broomfield 2015 b) ⁹⁸
Case, 2015 ⁹⁹	Safety and efficacy of alternative alglucosidase alfa regimens in Pompe disease	Dados duplicados
Chien, 2013 ¹⁰⁰	Long-term follow-up results in patients with classic infantile pompe disease receiving enzyme therapy since newborn	Estudo observacional <30 pacientes
Corzo, 2008 ¹⁰¹	Alglucosidase Alfa (Myozyme®) in Infants and Children with Rapidly Progressive Pompe Disease	Delineamento (revisão)
Cotti, 2019 ¹⁰²	The role of anti rh-GAA in modulating response to ert in late-onset pompe disease: The final data from the IgERT study	Dados duplicados (Filosto, 2019) ³⁶
Day, 2017 ¹⁰³	Minimal important difference and 4000L alglucosidase alfa effect size of the gross motor function measure-88 (GMFM-88) in pompe disease: Distribution-based estimates from ADVANCE	Intervenção
de Vries, 2014 ¹⁰⁴	Anti-alglucosidase alfa antibodies and infusion-associated reactions in 73 treated adult Pompe patients	Dados duplicados (de Vries 2017) ³⁴
de Vries, 2014 ¹⁰⁵	Effects of antibody formation during enzyme replacement therapy in 73 adult patients with Pompe disease	Dados duplicados (de Vries 2017) ³⁴
Dimachkie, 2020 ¹⁰⁶	NEO1 and NEO-EXT studies: Long-term safety and exploratory efficacy of repeat avalglucosidase alfa dosing for 5.5 years in late-onset Pompe disease patients	Intervenção
Fernandez, 2019 ¹⁰⁷	Study of the effect of anti-rhGAA antibodies at low and intermediate titers in late onset Pompe patients treated with ERT	Estudo observacional <30 pacientes
Florence, 2008 ¹⁰⁸	Use of the 6 min walk test as an endpoint in clinical trials for neuromuscular diseases	População
Furusawa, 2012 ¹⁰⁹	Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: a 2-year follow-up study	Estudo observacional <30 pacientes

Hahn, 2018 ¹¹⁰	Efficacy, safety profile, and immunogenicity of alglucosidase alfa produced at the 4,000-liter scale in US children and adolescents with Pompe disease: ADVANCE, a phase IV, open-label, prospective study	Pacientes em tratamento prévio com Myozyme; intervenção (Lumizyme)
Harlaar, 2019 ¹¹¹	O.23A 10 year prospective study on the effects of enzyme replacement therapy in adult Pompe patients	Dados duplicados (Harlaar, 2019) ⁴¹
Harlaar, 2019 ¹¹²	Variable effects of enzyme replacement therapy in adults with Pompe disease: a 10 year prospective study	Dados duplicados (Harlaar, 2019) ⁴¹
Herbert, 2019 ¹¹³	Early-onset of symptoms and clinical course of Pompe disease associated with the c.-32-13 T > G variant	Estudo observacional <30 pacientes
Kishnani, 2005 ¹¹⁴	Enzyme replacement therapy (ERT) with recombinant human acid alpha glucosidase (RHGAA) in infantile onset pompe disease (IOPD)	Dados duplicados (Kishnani 2007) ¹¹⁵
Kishnani, 2010 ¹¹⁶	Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants	Subanálise de pacientes já incluídos na revisão
Klinge, 2005 ¹¹⁷	Enzyme replacement therapy in classical infantile pompe disease: results of a ten-month follow-up study	Intervenção (enzima derivada do leite de coelhos)
Koeberl, 2020 ¹¹⁸	A phase 1 study of gene therapy with ACTUS-101 in late-onset Pompe disease	Intervenção
Koeberl, 2020 ¹¹⁹	Improved muscle function in a phase I/II clinical trial of albuterol in Pompe disease	Intervenção
Laforet, 2008 ¹²⁰	Safety and efficacy results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of alglucosidase alfa for the treatment of Pompe disease in juveniles and adults	Dados duplicados (van der Ploeg 2010)
Laforet, 2013 ¹²¹	The French Pompe registry. Baseline characteristics of a cohort of 126 patients with adult Pompe disease	Descreve dados da linha de base apenas
Laforet, 2019 ¹²²	[Late-onset Pompe disease: the lessons drawn from the use of Myosime(®) - Clinical use of innovative, repurposed or off-label therapies: a real life experience (1)]	Delineamento
McDowell, 2008 ¹²³	Arrhythmias in patients receiving enzyme replacement therapy for infantile Pompe disease	Estudo observacional <30 pacientes; não apresentam resultados pré e pós tratamento
Merk, 2009 ¹²⁴	Glycogen storage disease type II (Pompe disease)--influence of enzyme replacement therapy in adults	Estudo observacional <30 pacientes
Nuñez-Peralta, 2019 ¹²⁵	P.65A prospective 4 years follow up longitudinal study of quantitative muscle MRI in a large cohort of patients with late onset Pompe disease	Desfechos
Park, 2015 ¹²⁶	Effect of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: open pilot study of 48 weeks follow-up	Estudo observacional <30 pacientes
Pichiecchio, 2009 ¹²⁷	Enzyme replacement therapy in adult-onset glycogenosis II: is quantitative muscle MRI helpful?	Não reporta desfechos de interesse
Ripolone, 2018 ¹²⁸	Effects of short-to-long term enzyme replacement therapy (ERT) on skeletal muscle tissue in late onset Pompe disease (LOPD)	Estudo observacional <30 pacientes
Rohrbach, 2010 ¹²⁹	CRIM-negative infantile Pompe disease: 42-month treatment outcome	Relato de caso
Scheidegger, 2018 ¹³⁰	36-Months follow-up assessment after cessation and resuming of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: data from the Swiss Pompe Registry	Estudo observacional <30 pacientes
Schneider, 2013 ¹³¹	Respiratory function in late-onset Pompe disease patients receiving long-term enzyme replacement therapy for more than 48 months	Estudo observacional <30 pacientes
Semplicini, 2012 ¹³²	New motor function's outcome measures during 1 year enzyme replacement therapy in 40 late-onset GSDII	Dados duplicados (Angelini, 2012) ³²

	patients	
Semplicini, 2018 ¹³³	Late-onset Pompe disease in France: molecular features and epidemiology from a nationwide study	Desfechos
Thurberg, 2006 ¹³⁴	Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease	Desfecho
Thurberg, 2013 ¹³⁵	Enzyme replacement therapy reduces glycogen in skeletal muscle biopsies of late-onset Pompe patients	Dados duplicados (van der Ploeg, 2016) ⁵⁸
Thurberg, 2015 ¹³⁶	A Phase 4 Prospective Study in Patients with Adult Pompe Disease Treated with Alglucosidase Alfa	Dados duplicados (van der Ploeg, 2016) ⁵⁸
van Capelle, 2018 ¹³⁷	Cardiac outcome in classic infantile Pompe disease after 13years of treatment with recombinant human acid alpha-glucosidase	Estudo observacional <30 pacientes
van der Beek, 2008 ¹³⁸	Cardiac evaluation in children and adults with Pompe disease sharing the common c.-32-13T>G genotype rarely reveals abnormalities	Intervenção (história natural)
van der Meijden, 2018 ¹³⁹	Long-term follow-up of 17 patients with childhood Pompe disease treated with enzyme replacement therapy	Estudo observacional <30 pacientes
van Der Ploeg, 2008 ¹⁴⁰	Placebo-controlled study of alglucosidase alfa in adults with pompe disease	Dados duplicados (van der Ploeg, 2010) ⁵⁵
van Der Ploeg, 2008 ¹⁴¹	Safety and efficacy results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of alglucosidase alpha for the treatment of Pompe's disease in juveniles and adults	Dados duplicados (van der Ploeg, 2010) ⁵⁵
van Der Ploeg, 2008 ¹⁴²	Results from a randomized, double-blind, multicenter, multinational, placebo-controlled study of the safety and efficacy of myozyme, recombinant human acid alpha-glucosidase (rhgaa), for the treatment of Pompe disease in juveniles and adults	Dados duplicados (van der Ploeg, 2010) ⁵⁵
van Der Ploeg, 2015 ¹⁴³	Anti-alglucosidase alfa antibodies and infusion-associated reactions in 73 treated adult Pompe disease patients	Dados duplicados (de Vries, 2017) ³⁴
van Der Ploeg, 2017 ¹⁴⁴	Long-term efficacy of alglucosidase alfa in late-onset Pompe disease	Pacientes já incluídos em outros estudos
van Gelder, 2015 ¹⁴⁵	A higher dose of alglucosidase alpha in classic infantile Pompe disease positively affects ventilator-free survival and motor outcome: an open-label single-center study	Dados duplicados (van Gelder, 2016) ¹⁴⁶
van Kooten, 2019 ¹⁴⁷	P.70Discontinuation of enzyme replacement therapy in adults with Pompe disease: evaluating motives and clinical course	Estudo observacional <30 pacientes
van Kooten, 2020 ¹⁴⁸	Discontinuation of enzyme replacement therapy in adults with Pompe disease: Evaluating the European POMpe Consortium stop criteria	Estudo observacional <30 pacientes
Wang, 2007 ¹⁴⁹	Cardiac arrhythmias following anesthesia induction in infantile-onset Pompe disease: a case series	Estudo observacional <30 pacientes; não avaliam o medicamento, e sim anestesia.
Williams, 1980 ¹⁵⁰	Enzyme replacement in Pompe disease with an alpha-glucosidase-low density lipoprotein complex	Artigo completo não encontrado
Wilson, 2011 ¹⁵¹	Selecting an appropriate comparison group: Characterizing treated and untreated patients in the pompe registry	Não apresenta dados que refletem o efeito da intervenção
Young, 2009 ¹⁵²	Long-term monitoring of patients with infantile-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy using a urinary glucose tetrasaccharide biomarker	Subanálise de pacientes já incluídos na revisão
Zhao, 2019 ¹⁵³	Characteristics of Pompe disease in China: A report from the Pompe registry	Desfechos

MYOZYME[®]
(alfa-*l*glicosidase)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

50 mg

MYOZYME®
alfa-**alglicosidase**

APRESENTAÇÕES

MYOZYME 50 mg pó liofilizado para solução injetável – um frasco-ampola contendo 52,5 mg de alfa-**alglicosidase**, com uma dose extraível de 50 mg após reconstituição, acondicionado em cartucho de cartolina.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de MYOZYME 50 mg contém 52,5 mg de alfa-**alglicosidase**, com uma dose extraível de 50 mg após reconstituição.

Excipientes: manitol, polissorbato 80, fosfato de sódio dibásico heptaidratado e fosfato de sódio monobásico monoidratado.

1. INDICAÇÕES

MYOZYME é indicado para o uso prolongado, como terapia de reposição enzimática para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado da doença de Pompe (deficiência da alfa **glicosidase** ácida).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de alfa-**alglicosidase** foi avaliada em três estudos clínicos com pacientes que nunca haviam recebido terapia de reposição enzimática no início do tratamento e está detalhada a seguir. Além disso, diversos outros estudos e programas de acesso expandido foram realizados.

O estudo principal, AGLU01602, é um estudo clínico controlado historicamente, multicêntrico e internacional, realizado em 18 pacientes com a forma infantil da doença de Pompe, não dependentes de ventilação mecânica e com idades de sete meses ou menos na época da primeira infusão. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, a fim de receberem 20 mg/kg ou 40 mg/kg de alfa-**alglicosidase** cada duas semanas, com duração de tratamento variando de 52 a 106 semanas. O resultado principal era a proporção de pacientes vivos e sem ventilação invasiva aos 18 meses de idade (período para o evento). Um grupo não tratado, derivado de um estudo

retrospectivo de história natural (n = 62), serviu como grupo controle para avaliação do resultado primário. A condição cardíaca e a função motora foram avaliadas como resultados secundários.

O resultado primário de eficácia para o estudo AGLU01602 foi obtido. No marco de 18 meses, 13 dos 18 pacientes do AGLU01602 estavam vivos e sem ventilação invasiva, três estavam recebendo assistência ventilatória invasiva e dois pacientes que não tinham atingindo a idade de 18 meses ao final do estudo foram excluídos da análise, embora ainda estivessem vivos e sem a assistência ventilatória invasiva naquele momento. Os dados para o resultado primário são detalhados na Tabela 1 e na Figura 1.

Tabela 1. Sobrevivência sem ventilador invasivo aos 18 meses no AGLU01602 e sobrevivência geral no subgrupo de controle histórico do AGLU01602

Proporção dos pacientes vivos e sem assistência ventilatória invasiva no AGLU01602					Proporção dos pacientes vivos no subgrupo de controle histórico		
N	Pacientes vivos e sem assistência ventilatória invasiva	Pacientes excluídos ¹	Pacientes que interromperam ²	Estimativa da proporção e 95% de IC ³	N ⁴	Nº de pacientes vivos	Estimativa de proporção e 95% de IC ⁵
18	13	2	3	83,3% (66,1; 100)	61	1	1,9% (0; 5,5)

¹ Os pacientes excluídos referem-se àqueles que não atingiram o limite de idade de 18 meses, mas não receberam ventilação invasiva ao final do estudo. O paciente 315 foi excluído na idade de 15,9 meses, e o paciente 318 na idade de 17,9 meses.

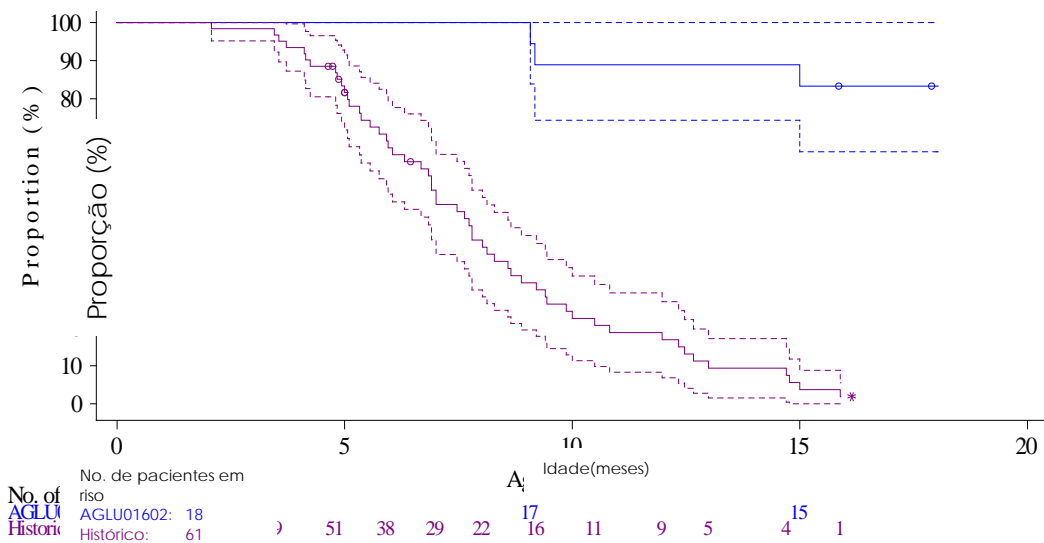
² Os pacientes que interromperam são aqueles que receberam ventilação invasiva antes da idade limite.

³ As proporções são da análise de Kaplan-Meier do tempo para ventilação invasiva ou óbito.

⁴ Um paciente foi excluído dessa análise, já que a data da morte era desconhecida.

⁵ As proporções são da análise de Kaplan-Meier do tempo para óbito.

Figura 1. Estimativa de tempo de Kaplan-Meier para ventilação invasiva ou morte a partir da data de nascimento até 18 meses de idade (comparação ao subgrupo de controle histórico): AGLU01602



A linha em azul indica a estimativa de Kaplan-Meier da proporção dos pacientes vivos e sem a ventilação invasiva em função da idade. A linha pontilhada em azul mostra 95% de IC para esta estimativa. A linha em roxo indica a estimativa de Kaplan-Meier da proporção dos pacientes vivos em função da idade no subgrupo controle. As linhas pontilhadas roxas mostram 95% de IC para esta estimativa. Os círculos indicam as observações excluídas (pacientes 315 e 318). Três pacientes não atingiram esse resultado, uma vez que precisaram da assistência ventilatória invasiva [paciente 301, com idade de 15 meses (semana 43); paciente 319, com idade de 9,1 meses (semana 32); e paciente 317, com idade de 9,2 meses (semana 13)].

* O asterisco indica que um paciente do grupo de controle histórico permaneceu vivo aos 18 meses de idade; esse paciente morreu aos 44 meses.

O tratamento com alfa-*glucosidase* aumentou enormemente a sobrevivência dos pacientes, conforme avaliado aos 18 meses de idade (Tabela 2).

Tabela 2. Taxas de sobrevivência aos 18 meses no AGLU01602 e no subgrupo do controle histórico do AGLU01602

AGLU01602					Subgrupo do controle histórico AGLU01602		
N	Pacientes vivos	Pacientes excluídos ¹	Pacientes que interromperam ¹	Estimativa da proporção e 95% de IC ²	N ³	Pacientes vivos	Estimativa da proporção e 95% de IC ⁴
18	15	3	0	100% (58,6; 96,4)	61	1	1,9% (0; 5,5)

¹ Os pacientes excluídos referem-se àqueles que não atingiram 18 meses de idade antes do final do estudo, mas permaneceram vivos ao final do estudo; os que interromperam referem-se aos pacientes que morreram aos 18 meses de idade.

² A proporção é da análise de Kaplan-Meier no momento da morte; metodologia exata binomial foi utilizada para calcular 95% de IC nesse caso.

³ Um paciente foi excluído dessa análise, já que a data da morte era desconhecida.

⁴ Estimativa da proporção e 95% de IC com base na análise de Kaplan-Meier no momento da morte.

As alterações dos valores iniciais em relação aos do mês 12 no índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) foram medidas por meio de ecocardiograma. Para os 14 pacientes que realizaram ecocardiograma inicial e na semana 52, todos apresentaram diminuições nos valores do IMVE (diminuição média de 118 g/m², variação de 45 a 193 g/m²). Treze pacientes (72%) obtiveram ganhos na função motora em relação aos valores de referência iniciais, conforme medidos por meio dos escores idade-equivalentes do desempenho motor da Escala Motora Infantil Alberta (AIMS).

Dezesseis dos 18 pacientes que participaram do Estudo AGLU01602 foram incluídos em um estudo de extensão (AGLU02403) por até 150 semanas. Um paciente morreu e não entrou no estudo de extensão. Um segundo paciente continuou o tratamento sob um programa de acesso expandido internacional. No final do estudo, 14 de 16 pacientes (87,5%) estavam vivos, e 9 de 16 pacientes (56,3%) estavam vivos e sem necessidade de assistência ventilatória invasiva. Um paciente morreu após o fim do estudo, e outro após sair do estudo.

Tabela 3: Análise do modelo de regressão de Cox: estimativa do efeito da alfa-*glucosidase* sobre a sobrevida livre de ventilação invasiva, sobrevida livre de ventilação e sobrevida geral utilizando AGLU01602/AGLU02403 e pacientes de grupo de controle histórico.

Número de pacientes tratados	Número de pacientes do comparador de controle histórico	Resultado	Proporção de risco do efeito do tratamento	Intervalo de confiança 95%	valor-p
N = 18	N = 61	Sobrevida livre de ventilação invasiva	0,09	0,038; 0,215	< 0,0001
		Sobrevida livre de qualquer ventilação	0,13	0,059; 0,294	< 0,0001
		Sobrevida	0,05	0,016; 0,141	< 0,0001

Observação: Os resultados são de uma análise de regressão de riscos proporcionais de Cox que inclui o tratamento como uma covariável dependente do tempo e também se ajusta por idade de diagnóstico e idade de início dos sintomas. Os dados até o fim do estudo AGLU02403 (12 de junho de 2006) estão incluídos nos modelos.

Na última avaliação, sete pacientes (38,9%) tiveram massa ventricular esquerda dentro dos limites normais, e a média de IMVE tinha diminuído 40%. No final do estudo de extensão, um total de onze pacientes (61%) adquiriu novas habilidades motoras com o tratamento com alfa-*glucosidase*, incluindo a obtenção de deambulação independente, conforme avaliado pela AIMS e escores de marcos motores. Os sete pacientes restantes (38,9%) foram classificados como não respondedores motores no final do estudo, e tiveram habilidades motoras grossas mínimas ou não significativas. Três pacientes tiveram ganhos motores significativos durante o estudo, mas que não foram mantidos até o final.

O estudo AGLU01702 era um estudo clínico aberto, multicêntrico, internacional, com 21 pacientes com a forma infantil da doença, que tinham idades entre três meses e três anos e meio quando começaram o tratamento. Todos os pacientes receberam 20 mg/kg de alfa-*glucosidase* em semanas alternadas, por até 168 semanas. Cinco dos 21 pacientes estavam recebendo assistência ventilatória invasiva no momento da primeira infusão.

A medida de desfecho primário era a proporção de pacientes vivos no término do tratamento. No final do estudo, 15 dos 21 pacientes (71,4%) permaneceram vivos. Nenhuma das mortes foi avaliada como relacionada ao tratamento com alfa-*glucosidase*. O efeito do tratamento com alfa-*glucosidase* sobre a sobrevivência também foi avaliado, utilizando um modelo de risco

proporcional de Cox para adequação do tempo para o evento, a partir do diagnóstico da doença. Os pacientes tratados foram comparados com os pacientes não tratados de um grupo de referência anterior. Os resultados da análise da Cox (Tabela 4) indicam que neste estudo, alfa-glicosidase reduziu o risco de morte em 79% (razão de risco 0,209), o que é também altamente significativo.

Tabela 4. Resultados sobre a sobrevivência para o estudo AGLU01702 utilizando o modelo de regressão de Cox

Pacientes tratados	Controle de referência histórica	Resultado	Razão de risco do efeito do tratamento	95% do intervalo de confiança (IC)	Valor p
N = 21	N = 84	Sobrevivência	0,209	(0,083; 0,524)	0,0009

Observação: Os resultados foram obtidos a partir da análise de regressão de risco proporcional de Cox, que inclui o tratamento como uma covariável dependente do tempo, e também a idade do diagnóstico e a idade no surgimento do sintoma. A análise foi feita do momento do diagnóstico até o final do estudo (14 de julho de 2006).

Dezesseis pacientes estavam sem assistência ventilatória invasiva no momento da primeira infusão. No final do estudo, sete (43,8%) pacientes permaneceram sem ventilação invasiva, cinco morreram e quatro ficaram dependentes de ventilação invasiva.

Quinze dos 21 pacientes (71%) apresentaram melhora na cardiomiopatia, conforme avaliados por meio de diminuição na massa ventricular esquerda da primeira à última avaliação do estudo. Dois outros pacientes mantiveram a massa do ventrículo esquerdo (MVE) normal em todo o estudo. Treze de 21 pacientes (61,9%) tiveram ganhos mensuráveis na função motora, como determinado pelos aumentos nos escores idade-equivalente a partir da linha de base na Escala AIMS e/ou Escala de Desenvolvimento Motor de Peabody. Os pacientes restantes (8 de 21, 38,9%) não demonstraram ganhos mensuráveis durante essas avaliações motoras.

O estudo AGLU02704 foi um estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado de 90 pacientes (45 homens, 45 mulheres) com doença de Pompe de início tardio, que variaram em idade de 10 a 70 anos no início do tratamento. Todos os pacientes eram virgens em relação à terapia de reposição enzimática. Os pacientes foram randomizados na proporção 2:1 e receberam 20 mg/kg de alfa-glicosidase (n = 60) ou placebo (n = 30) em semanas alternadas, por 78 semanas (18 meses). No início do estudo, todos os pacientes eram capazes de andar (alguns exigiam dispositivos auxiliares de marcha), não necessitavam de assistência ventilatória invasiva ou ventilação não invasiva enquanto acordados e sentados, e tinham uma capacidade vital forçada (CVF) entre 30% e 79% da prevista nesta posição. Pacientes que não puderam

andar 40 metros em seis minutos ou que foram incapazes de realizar teste de função pulmonar e muscular apropriado foram excluídos do estudo.

As avaliações do resultado de eficácia coprimária foram a distância caminhada em metros, em seis minutos (teste de caminhada de seis minutos 6MWT) e a CVF% prevista na posição sentada. Após 78 semanas, os pacientes tratados com alfa-*glucosidase* mostraram melhora na distância caminhada, conforme medido pelo 6MWT, e na estabilização da função pulmonar, conforme medido pela CVF% prevista, em comparação à pacientes tratados com placebo. A distância média caminhada estimada em seis minutos aumentou 25,13 metros para os pacientes que receberam alfa-*glucosidase* e diminuiu 2,99 metros para os pacientes que receberam placebo, indicando um efeito estatisticamente significativo do tratamento com alfa-*glucosidase*, em comparação ao placebo, de +28,12 metros ($p = 0,0347$). A CVF% média estimada prevista aumentou 1,20% para os pacientes tratados com alfa-*glucosidase* e diminuiu 2,20% para os pacientes que receberam placebo, com efeito estatisticamente significativo de 3,40% ($p = 0,0055$). Os resultados são mostrados na Tabela 5, abaixo:

Tabela 5: Mudança a partir da linha de base: resultados da eficácia no estudo controlado por placebo

		alfa-<i>glucosidase</i> (N = 60)	Placebo (N = 30)
Distância do teste de caminhada de seis minutos (metros)			
Linha de base pré-tratamento	Média ± d.p.	332,20 ± 126,69	317,93 ± 132,29
Semana 78 / última observação	Média ± d.p.	357,85 ± 141,32	313,07 ± 144,69
Mudança estimada da linha de base na semana 78 / última observação (ANCOVA)	Média (IC 95%)	25.13* (10,07; 40,19)	-2,99* (-24,16; 18,18)
Diferença estimada entre os grupos na mudança da linha de base na semana 78 / última observação (ANCOVA)	Média (IC 95%) Valor p	28,12* (2,07; 54,17) 0,0347	
Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney	valor p	0,0283	
Capacidade vital forçada (percentual do normal previsto)			
Linha de base pré-tratamento	Média ± d.p.	55,43 ± 14,44	53,00 ± 15,66

Semana 78 / última observação	Média ± d.p.	56,67 ± 16,17	50,70 ± 14,88
Mudança estimada da linha de base à semana 78 / Última observação (ANCOVA)	Média (IC 95%)	1,20* (-0,16; 2,57)	-2,20* (-4,12; -0,28)
Diferença estimada entre os grupos na mudança da linha de base à semana 78 / última observação (ANCOVA)	Média (IC 95%) Valor p	3,40* (1,03; 5,77) 0,0055	
Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney	Valor p	0,0026	

* Estimativas são baseadas na ANCOVA, ajustes para randomização strata são baseados em observação.

O uso de ITI e alfa-*glucosidase* foi avaliado em um ensaio clínico e uma revisão retrospectiva de prontuários de pacientes virgens à terapia de reposição enzimática (TER) no início do tratamento e um ensaio clínico de pacientes que já receberam alfa-*glucosidase* no momento do início do ITI.

Uma revisão retrospectiva da carta em Duke Center identificou 21 pacientes CRIM-negativos de IOPD os quais 19 pacientes eram TRE virgens na altura da iniciação de ITI. Dos 21 pacientes, 16 sobreviveram ao final deste estudo, com mediana de tempo desde a iniciação da TRE até a última avaliação de 44,6 meses (variação: 5,7 a 105,47); 5 pacientes morreram devido à insuficiência respiratória e progressão da doença, todos os quais foram virgens a TRE no início do tratamento TRE + ITI. Pacientes mais jovens diagnosticados e tratados precocemente e que receberam ITI concomitantemente ao início da TRE tiveram uma tendência para uma melhor taxa de sobrevivência do que os pacientes tratados com regime semelhante em uma idade avançada. Os dados do estudo demonstraram que o ITI profilático previne ou reduz a ocorrência de anticorpos contra a alfa-*glucosidase* ao longo do tempo, o que pode manter o benefício clínico da TRE e melhorar a sobrevivência em pacientes com IOPD CRIM-negativos.

Os resultados do estudo aberto em 4 pacientes com IOPD CRIM-negativos mais novos que 6 meses (estudo AGLU03807) foram consistentes com o que foi observado no estudo retrospectivo de Duke. Dois pacientes morreram durante o curso do estudo. Nenhum dos eventos que levaram à morte foi avaliado pelo investigador em relação à alfa-*glucosidase* ou ao regime de ITI.

O estudo AGLU03707 foi um ensaio aberto em 4 pacientes de IOPD CRIM-negativos que tinham menos de 3 anos de idade no momento do ingresso e apresentavam formas graves de doença de Pompe. Todos os pacientes tinham sido tratados com TRE por vários meses e tinham títulos elevados de anticorpos contra a alfa-*glucosidase* ao entrarem no estudo. Os pacientes receberam 1 de 2 regimes diferentes de ITI em associação com alfa-*glucosidase* e completaram pelo menos 1 ciclo completo de ITI. Os anticorpos contra a alfa-*glucosidase* demonstraram flutuações, mas geralmente diminuíram ou permaneceram estáveis durante o estudo em comparação com os valores basais. A melhora clinicamente significativa nos desfechos de eficácia não foi observada nos pacientes tratados durante o estudo. Três de 4 pacientes morreram (arritmia (n = 1), influenza (n = 1), causa da morte desconhecida para o terceiro

paciente). A morte por insuficiência respiratória devido à infecção por influenza A foi considerada como possivelmente relacionada ao tratamento com ITI.

O AGLU02804 era um estudo clínico aberto, de centro único, que avaliou a eficácia de alfa-*glucosidase* em cinco pacientes da doença de Pompe de início tardio e idade variando de 5 a 15 anos no início do tratamento. Os pacientes receberam 20 mg/kg de alfa-*glucosidase* em semanas alternadas durante 26 semanas. Todos os pacientes eram capazes de andar e todos, exceto um, não necessitavam de qualquer forma de assistência ventilatória (um paciente necessitava de ventilação não invasiva noturna). Dos três pacientes com envolvimento pulmonar significativo na linha de base (com CVF prevista na posição sentada variando de 58 a 67%), dois demonstraram progressos clinicamente significativos na CVF (+11,5 e +16%) na posição sentada na semana 26. A avaliação da função motora foi realizada utilizando o teste de caminhada de seis minutos (*6MWT*). Três dos pacientes demonstraram progresso clinicamente significativo, variando de 41 a 118 metros no *6MWT* em uma velocidade rápida na semana 26. Um paciente apresentou progressos no *6MWT* em velocidade confortável.

Referências bibliográficas

1. Kishnani P.S., Corzo D., Nicolino M., et al. Recombinant human acid α -glucosidase. Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007; 68(2): 99-109
2. Nicolino M, Byrne B., Wraith J.E., et al. Clinical outcomes after long-term treatment with *glucosidase* alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med* 2009; 11(3): 210–219.
3. Van der Ploeg AT., Clemens P.R., Corzo D., et al. A Randomized Study of *Glucosidase* Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1396-1406.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A doença de Pompe (também conhecida como deficiência de maltase ácida, doença de depósito de glicogênio Tipo II ou glicogenose Tipo II) é um transtorno hereditário do metabolismo do glicogênio, causado pela deficiência da atividade da enzima lisossômica alfa *glucosidase* ácida (GAA). A doença de Pompe ocorre devido ao acúmulo intralisossômico de glicogênio em vários tecidos, particularmente no músculo cardíaco e nos músculos esqueléticos, levando ao desenvolvimento de cardiomiopatia, debilidade muscular progressiva e prejuízo da função respiratória.

A alfa-*glucosidase* representa uma fonte exógena de GAA. Alfa-*glucosidase* se liga aos receptores de manose-6-fosfato na superfície da célula, por meio das cadeias de carboidrato da

molécula e após a ligação, alfa-*glucosidase* é internalizado e transportado para os lisossomos, onde passa por clivagem proteolítica que resulta no aumento de sua atividade enzimática. Então, alfa-*glucosidase* exerce atividade enzimática de clivagem do glicogênio no lisossomo.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de alfa-*glucosidase* foi avaliada em 15 pacientes no estudo principal AGLU01602, com idades variando de um mês a sete meses, durante a primeira infusão, que receberam 20 mg/kg ou 40mg/kg (como infusão aproximada de 4 a 6,5 horas) de -alfa-*glucosidase* a cada duas semanas. A avaliação da concentração da alfa-*glucosidase* no plasma foi baseada em ensaio de atividade utilizando substrato artificial. A exposição sistêmica foi aproximadamente proporcional à dose entre as doses de 20 e 40mg/kg.

Após a primeira e a sexta infusão de alfa-*glucosidase*, as concentrações máximas médias plasmáticas ($C_{m\acute{a}x}$) variaram de 178,2 a 263,7 $\mu\text{g/mL}$ para os grupos de dose de 20mg/kg e 40 mg/kg. A área média sob a curva de tempo de concentração do plasma (AUC_{∞}) variou de 977,5 a 1.872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ para os grupos de dose de 20mg/kg e 40mg/kg. A depuração plasmática média (CL) foi 21,9 mL/kg/h e o volume médio de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}) foi 66,2 mL/kg para ambos os grupos de dose, com uma pequena variabilidade entre os pacientes de 15% e 11%, respectivamente. A meia-vida média de eliminação ($t_{1/2}$) foi de 2,75 horas para os dois grupos de dose.

A farmacocinética da alfa-*glucosidase* também foi avaliada em 14 pacientes no estudo de apoio AGLU01702, com idades variando de seis meses a três anos e meio, durante a primeira infusão. Os pacientes receberam 20 mg/kg de alfa-*glucosidase* através de infusão com duração aproximada de quatro horas a cada duas semanas. Os parâmetros farmacocinéticos eram similares àqueles observados para o grupo de dose de 20 mg/kg no estudo AGLU01602.

A farmacocinética da alfa-*glucosidase* foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de pacientes com início tardio da doença de Pompe, em 32 pacientes variando de 21 a 70 anos de idade, que receberam 20 mg/kg de alfa-*glucosidase* em semanas alternadas. AUC e $C_{m\acute{a}x}$ foram similares às visitas nas semanas 0, 12 e 52, indicando que a farmacocinética de alfa-*glucosidase* não é dependente do tempo. Na semana 52 da administração quinzenal, as estimativas de AUC (2710 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$), $C_{m\acute{a}x}$ (370 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) e depuração (639 mL/h) foram determinadas em estado de equilíbrio.

A depuração média mais alta (42%) foi observada na semana 52, em quatro dos cinco pacientes que foram positivos para anticorpos que inibem a captação celular da enzima em ensaio *in vitro*. A farmacocinética em quatro desses cinco indivíduos com o tempo indicou aumento na

depuração, com aumento do título da IgG. O *status* de anticorpo inibitório positivo correlacionou-se aos títulos mais altos de IgG em pacientes que receberam alfa-*alglicosidase*. Não houve relação aparente entre a inibição de captação e a eficácia.

A farmacocinética do alfa-*alglicosidase* foi avaliada em um estudo com cinco pacientes com doença de Pompe de início tardio com idade de cinco a quinze anos, que receberam 20 mg/kg de alfa-*alglicosidase* a cada duas semanas. Não houve diferença no perfil farmacocinético do alfa-*alglicosidase* nos pacientes com início tardio da doença, quando comparados aos pacientes com a forma infantil da doença.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de reações de hipersensibilidade

REAÇÕES ANAFILÁTICAS QUE ENVOLVEM RISCO DE MORTE, INCLUINDO CHOQUE ANAFILÁTICO, FORAM OBSERVADAS EM PACIENTES DURANTE A INFUSÃO DE ALFA-ALGLICOSIDASE.

POR CAUSA DO POTENCIAL DE REAÇÕES GRAVES DURANTE A INFUSÃO, PROCEDIMENTOS DE SUPORTE MÉDICO APROPRIADOS DEVEM ESTAR IMEDIATAMENTE DISPONÍVEIS QUANDO ALFA-ALGLICOSIDASE FOR ADMINISTRADO.

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 de alfa-*alglicosidase*, 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 administrado.

Risco de reações de infusão

Reações de infusão ocorreram em aproximadamente 50% dos pacientes com doença de início precoce (infantil), tratados com alfa-*alglicosidase* por 52 semanas, em dois estudos clínicos. Em um teste randomizado, duplo-cego, placebo controlado, de pacientes com doença de Pompe de início tardio, 28% dos pacientes do grupo de tratamento da alfa-*alglicosidase* sofreram reações associadas à infusão. As reações de infusão podem ocorrer a qualquer tempo durante a infusão, e dentro de poucas horas após a infusão de alfa-*alglicosidase*, e são mais prováveis com taxas mais altas de infusão. A maioria das reações foi considerada leve a moderada; algumas reações foram graves. Alguns pacientes foram pré-tratados com anti-histamínicos, antipiréticos e/ou corticosteroides. Reações de infusão podem ocorrer em pacientes após receberem pré-tratamento com antipiréticos, anti-histamínicos ou corticosteroides.

Se ocorrer reação de infusão, independentemente de pré-tratamento, reduzir a taxa de infusão, interrompê-la temporariamente e/ou administrar anti-histamínicos e/ou antipiréticos. Estas condutas podem melhorar os sintomas.

Se ocorrerem reações de infusão graves, a descontinuação imediata da administração de Alfa-*alglicosidase* deve ser considerada e medidas de assistência médica apropriadas, incluindo equipamento de ressuscitação cardiopulmonar, devem estar disponíveis.

Pacientes que experimentaram reações de infusão devem ser tratados com cuidado durante a readministração de alfa-*alglicosidase*.

Pacientes com doença de Pompe avançada podem ter funções cardíaca e respiratória comprometidas, o que pode dispô-los a um risco maior de complicações graves de reações de infusão. Portanto, esses pacientes devem ser monitorados mais cuidadosamente durante a administração de alfa-*alglicosidase*.

Precauções

Gerais

Pacientes com doença aguda subjacente, na ocasião da infusão de alfa-*alglicosidase*, podem apresentar maior risco de reações de infusão. Deve-se considerar cuidadosamente o estado clínico do paciente antes da administração de alfa-*alglicosidase*.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos, a maioria dos pacientes desenvolveu anticorpos do tipo IgG para a alfa-
alglicosidase, tipicamente dentro de três meses de tratamento. Pacientes com a forma infantil
tratados com doses maiores de alfa-
alglicosidase apresentaram tendência a desenvolver resposta
mais robusta de anticorpos e experimentaram mais reações de infusão. É recomendado que os
pacientes sejam monitorados periodicamente para a formação de anticorpos do tipo IgG. O
efeito do desenvolvimento de anticorpos sobre a eficácia de alfa-
alglicosidase em longo prazo
não é totalmente compreendido.

Há uma observação que alguns pacientes que desenvolveram títulos altos e prolongados de
anticorpos do tipo IgG, incluindo pacientes com Material Imunológico Reativo Cruzado
(CRIM) negativo (isto é, pacientes nos quais nenhuma proteína endógena GAA foi detectada
por análise de *Western blot*, e/ou previstos com base no genótipo), podem ter a eficácia clínica
reduzida no tratamento com alfa-
alglicosidase. A causa de resposta clínica mais pobre em
alguns desses pacientes é considerada multifatorial (vide Imunomodulação).

Alguns pacientes com a forma infantil e tardia da doença, positivos para IgG em estudos
clínicos, e que foram avaliados de forma retrospectiva quanto à presença de anticorpos
inibidores, apresentaram resposta positiva para a inibição da atividade da enzima e/ou testes de
recaptação *in vitro*. Entretanto, a relevância clínica desta inibição *in vitro* não é clara.

Um pequeno número de pacientes apresentou resposta positiva para anticorpos do tipo IgE
específicos para alfa-
alglicosidase, alguns dos quais experimentaram reações anafiláticas. O
teste foi realizado tipicamente para reações de infusão, sugestivas de reações de
hipersensibilidade. Alguns pacientes voltaram a ser infundidos, usando taxas mais lentas e/ou
doses iniciais mais baixas e continuaram a receber tratamento com alfa-
alglicosidase sob atenta
supervisão clínica.

Reações cutâneas graves e possivelmente imunomediadas foram relatadas com alfa-
alglicosidase, incluindo lesões de pele ulcerativas e necrosantes. A biópsia de pele em um
paciente demonstrou deposição de anticorpos anti-rhGAA na lesão. Síndrome nefrótica foi
observada em poucos pacientes com doença de Pompe tratados com alfa-
alglicosidase e que
tinham títulos elevados de anticorpos do tipo IgG ($\geq 102,400$). Nestes pacientes a biópsia renal
foi consistente com depósito de imunocomplexo. Os pacientes apresentaram melhora após o

tratamento ser interrompido. Portanto, é recomendado realizar exame de urina periodicamente para pacientes com títulos elevados do anticorpo do tipo IgG.

Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de reações sistêmicas mediadas por complexo imune, envolvendo a pele e outros órgãos enquanto recebem alfa-*glucosidase*. Se ocorrerem reações imunomediadas, a descontinuação da administração de alfa-*glucosidase* deve ser considerada, e o tratamento médico apropriado iniciado. Os riscos e benefícios da readministração de alfa-*glucosidase* após reação imunomediada devem ser considerados. Alguns pacientes voltaram a ser infundidos com sucesso e continuaram a receber alfa-*glucosidase* sob atenta supervisão clínica.

Imunomodulação

Dados de imunogenicidade de ensaios clínicos e literatura publicada em pacientes CRIM-negativos do infantil-onset (IOPD) sugerem que a administração do regime da indução da tolerância imune (ITI) dada aos pacientes virgens ao alfa-*glucosidase* (ITI profilático) pode ser eficaz em prevenir ou reduzir o desenvolvimento de um títulos de anticorpos elevado sustentado (HSAT) contra a *glucosidase* alfa. Os dados de um pequeno número de pacientes previamente tratados com HSAT, com ou sem atividade inibitória, mostraram efeito limitado de tratamento. As melhores respostas ao tratamento foram observadas em pacientes mais novos com doença menos avançada que receberam ITI profilático antes do desenvolvimento de HSAT, que sugere que a iniciação adiantada do ITI possa conduzir a resultados clínicos melhorados. Os regimes de ITI podem precisar ser adaptados às necessidades individuais do paciente. (vide Resultado de Eficácia). Pacientes com Doença de Pompe apresentam maior risco de infecções respiratórias, devido aos efeitos progressivos da doença sobre os músculos respiratórios. Os pacientes com Pompe tratados com agentes imunossupressores têm maior risco de desenvolver infecções graves e a vigilância é recomendada). Infecções respiratórias fatais e com risco de vida foram observadas em alguns destes pacientes.

Risco de arritmia cardíaca e de morte súbita durante anestesia geral para colocação de cateter venoso central

Deve-se tomar cuidado ao administrar anestesia geral para a colocação de cateter venoso central ou para outros procedimentos cirúrgicos em pacientes com doença de Pompe infantil com hipertrofia cardíaca.

Arritmia cardíaca, incluindo fibrilação ventricular, taquicardia e bradicardia ventricular, resultando em parada cardíaca ou óbito, ou requerendo ressuscitação cardíaca ou desfibrilação,

foi associada ao uso de anestesia geral em pacientes com doença de Pompe infantil com hipertrofia cardíaca.

Risco de insuficiência cardiorrespiratória aguda

Insuficiência cardiorrespiratória aguda requerendo entubação e suporte inotrópico foi observada após infusão de alfa- α -glucosidase em poucos pacientes com a forma infantil da doença de Pompe com hipertrofia cardíaca subjacente, possivelmente associada à sobrecarga de fluidos com a administração intravenosa de alfa- α -glucosidase.

Testes de laboratório úteis para o monitoramento dos pacientes

É altamente recomendável que os pacientes sejam monitorados periodicamente para a formação de anticorpo do tipo IgG. Sugere-se que amostras basais de sangue sejam coletadas antes da primeira infusão, para servir como parâmetro para os títulos de anticorpos em caso de ocorrência de eventos adversos significativos.

Pacientes tratados que experimentam uma diminuição do benefício apesar da manutenção do tratamento com alfa- α -glucosidase, nos quais há suspeita de que os anticorpos tenham um papel, podem ser testados quanto à neutralização da recaptação da enzima ou da atividade.

Os pacientes que experimentam reações de infusão sugestivas de reações de hipersensibilidade também podem ser testados para anticorpos do tipo IgE para alfa- α -glucosidase.

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade

Um estudo para avaliar o impacto de alfa- α -glucosidase sobre a fertilidade e o desenvolvimento embrionário precoce em camundongos foi realizado com doses de 10, 20 ou 40 mg/kg em dias alternados, administradas em machos durante, no mínimo, nove semanas, e em fêmeas durante duas semanas antes da coabitação. Doses de alfa- α -glucosidase até 40 mg/kg não tiveram efeito sobre o acasalamento e a fertilidade quando administradas em dias alternados a camundongos machos e fêmeas.

Nenhum estudo foi efetuado para avaliar os efeitos carcinogênicos e mutagênicos de alfa- α -glucosidase.

Gravidez

Foram realizados estudos de reprodução em fêmeas de camundongo e coelhas grávidas em doses de até 40 mg/kg/dia de alfa- α -glucosidase (cerca de duas vezes a dose quinzenal humana recomendada), que não revelaram qualquer evidência de comprometimento da fertilidade ou

toxicidade para o desenvolvimento embrionário. No estudo de desenvolvimento embrionário em coelhas, foram observados poucos casos de aborto e parto prematuro (incidência total de 4,3% e 3,2%, respectivamente). Não há estudos de alfa-amilase em mulheres grávidas. Uma vez que estudos de reprodução em animais nem sempre são preditivos da resposta humana, -alfa-amilase somente deve ser usado durante a gravidez se for claramente necessário.

Lactação

Não se sabe se alfa-amilase é excretado no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos o são, deve-se tomar cuidado quando alfa-amilase for administrado a uma mulher que esteja amamentando.

Categoria de risco de gravidez: B

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS. SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

A segurança e a eficácia de alfa-amilase foram avaliadas em pacientes com idades variando da primeira infância à idade adulta.

Estudos clínicos concluídos até o momento não incluíram número suficiente de indivíduos com idade de 65 anos ou mais a fim de avaliar a segurança e a eficácia da alfa-amilase nessa população.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos ou utilizar maquinaria pesada com alfa-amilase.

Este medicamento pode causar doping devido à presença de manitol.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo de interações medicamentosas foi realizado com alfa-amilase.

Interações alimentares

Interações com comidas e bebidas são improváveis.

Incompatibilidades farmacêuticas

Na ausência de estudos de compatibilidade, alfa-*glucosidase* não deve ser misturado com outros medicamentos.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa e interação com plantas medicinais.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamento-substância química (álcool e nicotina).

Não foram realizados estudos formais de interação medicamento-exame laboratorial e não laboratorial.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentos-doenças.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM

Conservar **MYOZYME** sob refrigeração, em temperatura entre 2 °C e 8 °C.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

A solução reconstituída deve ser administrada imediatamente. Se o uso imediato não for possível, a solução reconstituída é estável por até 24 horas à temperatura entre 2 °C e 8 °C, protegida da luz. Não é recomendada a armazenagem da solução reconstituída em temperatura ambiente.

A solução diluída também deve ser utilizada imediatamente. Contudo, demonstrou-se a estabilidade química e física da solução durante 24 horas quando mantida à temperatura entre 2 °C e 8 °C, protegida da luz.

Não congelar ou agitar as soluções reconstituídas e diluídas.

MYOZYME é um pó ou sólido compactado liofilizado de coloração branca a esbranquiçada, estéril e não pirogênico antes de ser preparado para injeção; e uma solução clara, de incolor a amarelo pálido, que pode conter partículas, após ter sido preparado para injeção.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de administração

MYOZYME é destinado 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.

MYOZYME não contém nenhum conservante. Os frascos são somente para uso único. Qualquer conteúdo remanescente não usado deve ser descartado.

Reconstituição, diluição e administração

MYOZYME deve ser reconstituído, diluído e administrado por um profissional de saúde.

Usar técnicas assépticas e não usar agulhas com filtro durante a preparação.

1. Determinar o número de frascos a serem reconstituídos com base no peso individual do paciente e na dose recomendada de 20 mg/kg.

$$\text{Peso do paciente (kg)} \times \text{dose (mg/kg)} = \text{dose do paciente (em mg)}.$$

Dose do paciente (em mg) dividida por 50 mg/frasco = número de frascos a reconstituir. Se o número de frascos-ampola incluir fração, arredondar para cima (para o número inteiro seguinte).

$$\text{Exemplo: peso do paciente (16 kg)} \times \text{dose (20 mg/kg)} = \text{dose do paciente (320 mg)}.$$

320 mg divididos por 50 mg/frasco = 6,4 frascos, portanto, sete frascos devem ser reconstituídos.

Retirar o número de frascos do refrigerador e deixá-los atingir temperatura ambiente antes da reconstituição (aproximadamente 30 minutos).

2. Reconstituir cada frasco de alfa-*alglicosidase* por meio de injeção lenta de 10,3 mL de água para injeção, USP, pela parede interna de cada frasco. Cada frasco produzirá 5 mg/mL. A dose total extraível por frasco é 50mg por 10 mL. Evitar o impacto forçado da água para injeção no pó e evitar a formação de espuma. Isto é feito pela adição lenta, gota a gota, da água para injeção para baixo na parte interna do frasco, e não diretamente no pó liofilizado. Incliná-lo e girar cada frasco delicadamente. Não invertê-lo, agitá-lo ou girá-lo com força.
3. Realizar inspeção visual imediata nos frascos reconstituídos quanto à existência de material particulado e descoloração. Se na ocasião da inspeção imediata forem observadas partículas opacas ou se a solução estiver descolorida, não utilizá-la. A solução reconstituída pode, ocasionalmente, conter algumas partículas de alfa-*alglicosidase* sob a forma de fios brancos delgados ou fibras translúcidas após a inspeção inicial. Isso também pode ocorrer seguindo-se à diluição para infusão. Essas partículas demonstraram conter alfa-*alglicosidase* e podem aparecer após a etapa inicial de reconstituição e aumentar ao longo do tempo. Estudos mostraram que essas partículas são removidas por meio de filtração em linha, sem ter efeito detectável na pureza ou na concentração.
4. A alfa-*glicosidase* deve ser diluído em solução de cloreto de sódio para injeção 0,9%, USP, imediatamente após reconstituição, até a concentração final de 0,5 a 4 mg/mL de alfa-*alglicosidase*.
5. Retirar lentamente a solução reconstituída de cada frasco. Evitar a formação de espuma na seringa.
6. Retirar o ar da bolsa de infusão, para minimizar a formação de partículas devido à sensibilidade de alfa-*alglicosidase* às interfaces de ar líquido.
7. Adicionar lenta e diretamente a solução reconstituída de alfa-*alglicosidase* na solução de cloreto de sódio. Não adicionar diretamente no ar que pode permanecer dentro da bolsa de infusão. Evitar a formação de espuma na bolsa de infusão.
8. Inverter ou massagear delicadamente a bolsa de infusão, para misturar. Não sacudir. A solução reconstituída e diluída deve ser protegida da luz, não sendo necessária a proteção no momento da infusão.

A solução diluída deve ser filtrada por meio de filtro de linha de 0,2 µm com baixa ligação de proteína plasmática durante a administração para remover quaisquer partículas visíveis.

A alfa-*alglicosidase* não deve ser infundido com outros medicamentos na mesma via intravenosa.

Posologia

O regime de dosagem recomendado de alfa-*alglicosidase* é 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.

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-*alglicosidase* 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.

Para controlar os sintomas da doença de Pompe, é recomendado que o tratamento com MYOZYME (alfa-*alglicosidase*) seja contínuo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Forma infantil da doença

Nos ensaios clínicos, 39 pacientes com a forma infantil da doença foram tratados com alfa-*alglicosidase* durante mais de três anos (168 semanas com uma mediana de 121 semanas). A maioria das reações adversas notificadas nestes 39 pacientes era devida a manifestações da doença de Pompe e não estava relacionada com a administração de alfa-*alglicosidase*. As reações adversas notificadas em pelo menos dois pacientes encontram-se listadas na tabela 6 por Classes de Sistemas de Órgãos. As reações adversas, na sua maioria, tiveram uma intensidade leve à moderada, e quase todas ocorreram durante a infusão ou durante as duas horas seguintes à infusão (reações associadas à infusão, RAIs). Foram notificadas reações graves associadas à infusão, incluindo urticária, sons anormais produzidos durante a respiração, taquicardia, diminuição da saturação de oxigênio, broncospasma, taquipneia, edema periorbital e hipertensão.

Doença de Pompe de início tardio

Num estudo controlado com placebo com uma duração de 78 semanas, 90 pacientes com doença de Pompe de início tardio, entre os 10 e 70 anos de idade, foram randomizados para receber tratamento com alfa-*glucosidase* ou placebo, numa relação de 2:1. Em geral, o número de pacientes com reações adversas e reações adversas graves foi comparável entre os dois grupos. As reações adversas mais frequentes foram reações associadas à infusão. O grupo de alfa-*glucosidase* apresentou um número ligeiramente maior de pacientes com reações associadas à infusão, do que o grupo placebo (28% versus 23%). A maioria destas reações não foi grave, a sua intensidade variou entre leve a moderada e resolveram-se espontaneamente. As reações adversas notificadas em pelo menos dois pacientes encontram-se enumeradas na tabela 6. As reações adversas graves notificadas em quatro pacientes tratados com alfa-*glucosidase* foram: angioedema, desconforto no peito, aperto na garganta, dor no peito não cardíaca e taquicardia supraventricular. As reações em dois destes pacientes foram reações de hipersensibilidade mediadas por IgE.

Tabela 6: Reações adversas (notificadas em pelo menos dois pacientes) por Classes de Sistemas de Órgãos apresentadas por frequência: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $<1/10$). Devido à reduzida população de pacientes, uma reação adversa comunicada em dois pacientes é classificada como comum.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas ao medicamento	
		Doença de Pompe com início na infância ¹	Doença de Pompe de início tardio ²
Investigacionais	Muito comum	Saturação de oxigênio reduzida	
	Comum	Aumento do ritmo cardíaco Aumento da pressão arterial Aumento da temperatura corporal	Aumento da pressão arterial
Distúrbios cardíacos	Muito comum	Taquicardia	
	Comum	Cianose	
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Tremor	Tontura Parestesia Cefaleia ³
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Muito comum	Taquipneia Tosse	
	Comum		Aperto na garganta
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Vômito	
	Comum	Vômito seco Náusea	Diarreia Vômito Náusea ³
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito comum	Urticária Erupção cutânea	
	Comum	Eritema Erupção cutânea maculopapular Erupção cutânea macular Erupção cutânea papular Prurido	Urticária Erupção cutânea papular Prurido Hiperidrose
Distúrbios músculo esqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Comum		Espasmo muscular Contração muscular Mialgia
Distúrbios vasculares	Muito comum	Sufusão	
	Comum	Hipertensão Palidez	Sufusão
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Muito comum	Pirexia	
	Comum	Irritabilidade Calafrio	Pirexia Desconforto torácico Edema periférico Inchaço local Fadiga ³ Sensação de calor
Distúrbios do sistema imune	Comum		Hipersensibilidade
Distúrbios psiquiátricos	Comum	Agitação	

¹ Reações reportadas em 39 pacientes com a forma infantil da doença em 2 ensaios clínicos

² Reações reportadas em 60 pacientes com início tardio da doença em ensaios clínicos controlados por placebo

³ Reações reportadas com mais frequência no grupo de placebo do que no grupo de MYOZYME em pacientes com início tardio da doença.

Reações adversas de infusão adicionais reportadas em pacientes com a doença Pompe na forma infantil e na forma tardia, tratados com alfa-*glucosidase*, em estudos clínicos não controlados e de acesso expandido e reportadas em mais de um paciente incluíram broncoespasmo, hipotensão, cefaleia, hiperidrose, lacrimejamento excessivo, edema periorbital, inquietação, sensação de calor, respiração difícil, livedo *reticularis* e edema facial.

A maioria das reações relacionadas à infusão requerendo intervenção melhorou com a diminuição da taxa de infusão, a interrupção temporária da infusão e/ou a administração de antipiréticos, anti-histamínicos ou esteroides. (Veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES para a conduta em caso de reações de infusão graves).

Experiência Pós-Comercialização

Reações de hipersensibilidade/anafiláticas significativas foram relatadas em pacientes com a doença infantil e a de início tardio tratados com alfa-*glucosidase*. Alguns pacientes experimentaram reações anafiláticas com risco de vida, incluindo choque anafilático, algumas das quais eram mediadas por IgE. Em geral, as reações ocorreram logo após o início da infusão. Os pacientes apresentaram um conjunto de sinais e sintomas de natureza primariamente respiratória, cardiovascular, edematosa e/ou cutânea. As reações incluíram broncoespasmo, respiração ofegante, parada respiratória, desconforto respiratório, apneia, estridor, dispneia, saturação de oxigênio diminuída, breves episódios de parada cardíaca, hipotensão, bradicardia, taquicardia, cianose, vasoconstricção, sufusão, dor torácica, desconforto torácico, aperto na garganta, angioedema, edema de faringe, edema facial, edema periférico, urticária e erupção cutânea.

Em geral, essas reações foram controladas com a interrupção temporária e/ou descontinuação da infusão e administração de anti-histamínicos, corticosteroides, líquidos intravenosos, e/ou oxigênio, quando clinicamente indicado. Em alguns casos de reação anafilática e parada cardíaca, epinefrina e/ou ressuscitação cardiopulmonar também foram aplicadas. Todos os pacientes se recuperaram dessas reações. A maioria dos pacientes continuou o tratamento com alfa-*glucosidase*, alguns sob atenta supervisão clínica.

A detecção precoce de sinais e sintomas de reação de hipersensibilidade ou anafilática pode ajudar no gerenciamento efetivo dos pacientes e evitar desfechos possivelmente significantes ou irreversíveis.

Além das reações à infusão relatadas em estudos clínicos e programa de acesso expandido, as seguintes reações à infusão foram relatadas de fontes em todo o mundo após a aprovação de comercialização, incluindo os programas clínicos em andamento: conjuntivite, edema local/periférico, dor abdominal e artralgia. Reações adversas adicionais incluem proteinúria e síndrome nefrótica em pacientes com títulos elevados de IgG ($\geq 102,400$).

Reações recorrentes consistindo de sintomas semelhantes aos da gripe ou uma combinação de eventos, como febre, calafrios, mialgia, artralgia, dor ou fadiga, que ocorrem após o término da infusão e geralmente durante alguns dias, foram observadas em alguns pacientes tratados com alfa- α -glucosidase. A maioria dos pacientes teve sucesso com o uso da alfa- α -glucosidase e continuaram o tratamento usando doses menores e/ou pré-tratamento com medicamentos anti-inflamatórios e/ou corticosteroides, sob atenta supervisão clínica.

Reações cutâneas graves e, possivelmente, imunomediadas foram relatadas com alfa- α -glucosidase, incluindo lesões de pele ulcerativas e necrosantes. A biópsia de pele em um paciente demonstrou deposição de anticorpos ant-irhGAA na lesão. Síndrome nefrótica foi observada em poucos pacientes com doença de Pompe tratados com alfa- α -glucosidase e que tinham títulos elevados de anticorpos do tipo IgG ($\geq 102,400$). Nestes pacientes, a biópsia renal foi consistente com depósito de imunocomplexo. Estes pacientes apresentaram melhora após a interrupção do tratamento. Portanto, é recomendado realizar exame de urina periodicamente para pacientes com títulos elevados de anticorpos do tipo IgG.

Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de reações sistêmicas mediadas por complexo imune envolvendo a pele e outros órgãos, enquanto recebem alfa- α -glucosidase. Se ocorrerem reações imunomediadas, a descontinuação da administração de alfa- α -glucosidase deve ser considerada, e tratamento médico apropriado iniciado. Os riscos e benefícios da readministração de alfa- α -glucosidase após reação imunomediada devem ser considerados. Alguns pacientes voltaram a ser infundidos com sucesso e continuaram a receber alfa- α -glucosidase sob atenta supervisão clínica.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem

ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não houve relatos de superdosagem com alfa-*glucosidase*. Em estudos clínicos, os pacientes receberam doses de até 40mg/kg de peso corporal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.8326.0342

Farm. Resp. Ricardo Jonsson

CRF-SP: 40.796

Registrado e importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ - 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Fabricado por: **Genzyme Ireland Limited** - Waterford, Irlanda

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MYOZYME é uma marca registrada da Genzyme Corporation.

IB250419



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/05/2020.

**Anexo B Histórico
de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/05/2020	Gerado no momento do peticionamento	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/06/2019	0512054/19-3	11343 – PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos	16/04/2020	VPS 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções Dizeres Legais VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
20/09/2019	2217365/19-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291259/19-7	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	10/06/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
27/09/2018	0939008/18-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2018	0244026/18-1	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	30/04/2018	VPS - Dizeres Legais VP - Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS