



**Alfa-*gl*licosidase (Myozyme<sup>®</sup>) para tratamento da  
doença de Pompe de início tardio  
Parecer Técnico Científico**

---

Janeiro de 2022

**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:** Atuaram como autores do documento o Dr Maicon Falavigna, Celina Migliavaca e Dra Cinara Stein na condição de representantes da HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA.

**Revisado por:** Atuaram como revisores do documento na condição de representantes da Sanofi Genzyme: Alexandre Taminato (Gerente de Farmacoeconomia), Frederico José Bighetti Magro (Diretor Associado de Acesso ao Mercado e Farmacoeconomia) e Rafael Araújo (Gerente de Estratégia de Acesso) e Bianca Marcondes (Gerente Médica).

**Declaração de conflito de interesses:** O parecer técnico científico foi desenvolvido pelo sócio-diretor Maicon Falavigna, Celina Migliavaca e Cinara Stein, representantes da empresa HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA. A empresa recebeu honorários para a realização do referido projeto, possuindo independência técnica para o desenvolvimento do mesmo, a partir de questão de pesquisa e proposta de incorporação definida pela contratante. Todas as sugestões feitas pelos revisores da Sanofi foram discutidas previamente, cabendo a HTAnalyze seu aceite ou não. Em relação às proposições da demandante, foram realizadas em específico: Atualização da revisão sistemática da literatura, inclusão de informações sobre necessidades não atendidas, revisão dos modelos e análises econômicas. A contratante não interferiu no processo de busca, seleção, extração de dados, síntese e avaliação da qualidade da evidência. Todas as análises foram realizadas com base em informações publicamente disponíveis. A veracidade das informações apresentadas pode ser verificada em contato através do e-mail [maicon@htanalyze.com](mailto:maicon@htanalyze.com).

## SUMÁRIO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Alfa- $\alpha$ -glicosidase (Myozyme<sup>®</sup>)

**Indicação:** Terapia de reposição enzimática para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio

**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 reposição enzimática, que irá degradar o glicogênio acumulado nos lisossomos. O uso de alfa- $\alpha$ -glicosidase modifica o curso natural da doença, altera sua progressão, promovendo melhora de sintomas e reduzindo a mortalidade.

**Pergunta:** O uso de alfa- $\alpha$ -glicosidase é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com doença de Pompe de início tardio?

**Evidências científicas:** Revisão sistemática da literatura identificou 33 estudos reportados em 38 publicações. O tratamento com alfa- $\alpha$ -glicosidase reduz a mortalidade na doença de Pompe de início tardio em 79% (HR 0,21; ICr 95% 0,11 a 0,41; qualidade da evidência moderada). Em relação a sintomas e capacidade funcional, ensaio clínico randomizado mostrou que o tratamento com alfa- $\alpha$ -glicosidase aumenta a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (qualidade moderada) e estabiliza a capacidade vital forçada (qualidade moderada); estudos observacionais reforçam esses achados. Pode haver um efeito positivo na qualidade de vida (qualidade baixa).

**Avaliação econômica:** O preço proposto para incorporação no SUS é de R\$ 1.070,00 por frasco-ampola de 50mg de alfa- $\alpha$ -glicosidase. Foi realizado estudo de custo-efetividade com modelo de Markov, na perspectiva do SUS, utilizando parâmetros conservadores, replicando o modelo previamente realizado pela CONITEC, conforme relatório número 481 (Alfa- $\alpha$ -glicosidase como terapia de reposição enzimática na doença de Pompe). O uso de alfa- $\alpha$ -glicosidase esteve associado a ganho incremental de 1,94 anos de vida em comparação com cuidados usuais, e razão de custo-efetividade incremental de R\$ 3.678.296 por ano de vida ganho. Em modelo de Markov complementar, o uso de alfa- $\alpha$ -glicosidase esteve

associado a ganho incremental de 5,04 anos de vida e de 2,41 anos de vida ajustados para qualidade em comparação com cuidados usuais, resultando em razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1.545.165 por ano de vida ganho e de R\$ 3.236.021 por ano de vida ajustado pela qualidade.

**Avaliação de impacto orçamentário:** Análise de impacto orçamentário levou em conta estimativa populacional de associações de pacientes, consistindo em 205 pacientes com doença de Pompe em 2022, com incremento anual de 17 pacientes, dos quais 67% possuíam a forma tardia da doença. Para definir candidatos ao tratamento e critérios de interrupção, foram utilizadas as recomendações do protocolo de doença de Pompe do governo australiano. O estimado custo com alfa-*glucosidase* no tratamento da doença de início tardio foi R\$ 364 milhões entre 2022 e 2026. Considerando a população total com doença de Pompe, o custo com a medicação será de aproximadamente R\$ 524,3 milhões em cinco anos no cenário atual e de R\$ 407,6 milhões no cenário alternativo, resultando em uma economia de R\$ 116,7 milhões em cinco anos; desta economia, R\$ 12,4 milhões é atribuível à redução do custo do tratamento de pacientes com doença de Pompe de início precoce, enquanto que R\$ 104,2 milhões é atribuível à doença de início tardio. Em um cenário no qual a adoção do protocolo seja de apenas 50%, coexistindo judicialização e maior permissividade prescritiva, teremos uma economia da ordem de R\$ 33,9 milhões em cinco anos. Esses valores podem ser considerados conservadores ao passo que não foram considerados gastos maiores com a aquisição de medicamentos pelos estados e a judicialização pode ser considerada relativamente baixa.

**Experiência internacional:** Na maioria dos sistemas de saúde, as terapias de reposição enzimática são financiadas por vias especificamente destinadas a doenças raras. Na Austrália, os pacientes com doença de Pompe de início tardio possuem acesso à alfa-*glucosidase* por meio do programa *Life Saving Drugs Program*, sendo elegíveis pacientes com capacidade vital forçada inferior a 80% do predito, pacientes com apneia ou hipopneia, ou pacientes com fraqueza muscular significativa; a interrupção dá-se mediante a critérios objetivos de progressão da doença. O mesmo ocorre em outras localidades como no Reino Unido, cujos pacientes com doença de Pompe de início tardio possuem acesso à TRE em um dos oito centros especializados do local.

## LISTA DE SIGLAS

AIH	Autorização de Internação Hospitalar
AIO	avaliação de impacto orçamentário
AVG	anos de vida ganho
AVAQ	anos de vida ajustados pela qualidade
C	controle
CADTH	<i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CVF	capacidade vital forçada
DM	diferença de médias
DMP	diferença de médias padronizadas
DP	desvio padrão
E	exposição
EA	evento adverso
ECR	ensaio clínico randomizado
EP	erro padrão
EQ-5D-5L	EuroQol - 5 Dimensions - 5 Levels
FSS	<i>Fatigue Severity Scale</i>
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GSGC	escore " <i>Gait, Stairs, Gower, Chair</i> "
HDL	lipoproteína de alta densidade
HR	<i>hazard ratio</i>
I	intervenção
I/D	inserção / deleção
IAR	reação associada à infusão
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
ICMS	imposto sobre circulação de mercadorias e serviços
ICr 95%	intervalo de credibilidade de 95%
IMC	índice de massa corporal

IQR	intervalo interquartil ( <i>interquartile range</i> )
LDL	lipoproteína de baixa densidade
MMT	teste muscular manual
MRC	<i>Medical Research Council</i>
NA	não aplicável
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	não reportado
O	desfechos ( <i>outcome</i> )
P	população
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PEmáx	pressão expiratória máxima
PImáx	pressão inspiratória máxima
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo.
QMFT	<i>Quick Motor Function Test</i>
QMT	<i>Quantitative muscle test</i>
R\$	Reais do Brasil
RCEI	razão de custo-efetividade incremental
REBREPOM	Rede Brasileira de Estudos da Doença de Pompe
RHS	<i>Rotherdam Handicap Scale</i>
RM	ressonância magnética
R-PAct	<i>Rasch-built Pompe specific activity</i>
RR	risco relativo
SAMMED	Sistema de Acompanhamento de Mercado de Medicamentos
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 <i>Walton Gardner Medwin</i>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de seleção de estudos.....	30
Figura 2: Resultados da metanálise de mortalidade da revisão sistemática de Schoser e colaboradores. ....	35
Figura 3: Mortalidade bruta em pacientes tratados com terapia de reposição enzimática.....	38
Figura 4: Variação na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos pré e pós-tratamento com terapia de reposição enzimática. ....	41
Figura 5: 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.....	42
Figura 6: Resultados da metanálise de TC6min da revisão sistemática de Sarah e colaboradores. ....	43
Figura 7: Variação no valor porcentual predito para capacidade vital forçada pré e pós-tratamento com reposição enzimática.....	45
Figura 8: Variação no valor porcentual predito para capacidade vital forçada pré e pós-tratamento com reposição enzimática.....	46
Figura 9: Resultados da metanálise de CVF da revisão sistemática de Sarah e colaboradores. ....	47
Figura 10: Risco de viés do ECR LOTS, de acordo com a ferramenta RoB 2.0. ....	50
Figura 11: Resultados da metanálise de mortalidade da revisão sistemática de Schoser e colaboradores. ....	74
Figura 12: Resultados da metanálise de TC6min da revisão sistemática de Sarah e colaboradores. ....	77
Figura 13: Resultados da metanálise de CVF da revisão sistemática de Sarah e colaboradores. ....	77
Figura 14: Resultados da metanálise de força muscular da revisão sistemática de Sarah e colaboradores. ....	78
Figura 15: Resultados da metanálise de capacidade vital forçada da revisão sistemática de Dornelles e colaboradores. ....	79
Figura 16: Resultados da metanálise do TC6min da revisão sistemática de Dornelles e colaboradores. ....	80
Figura 17: Resultados da metanálise da dinamometria manual da revisão sistemática de Dornelles e colaboradores. ....	81
Figura 18: Resultados da metanálise do <i>Quick Motor Function Test</i> da revisão sistemática de Dornelles e colaboradores.....	81
Figura 19: Resultados da metanálise de qualidade de vida da revisão sistemática de Dornelles e colaboradores. ....	82
Figura 20: Resultados da metanálise de tempo de ventilação da revisão sistemática de Dornelles e colaboradores. ....	83
Figura 21: Mudança na capacidade funcional durante o TRE avaliado pelo TC6min.....	86
Figura 22: Estrutura do modelo. ....	95

Figura 23: Estrutura do modelo em TreeAge. ....	96
Figura 24: Curvas de sobrevida para pacientes com doença de Pompe de início tardio tratados com alfa- <i>glucosidase</i> (TRE) e cuidados de suporte. ....	97
Figura 25: 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. ....	98
Figura 26: Estrutura do modelo 2 (análise suplementar). ....	104
Figura 27: Sobrevida estimada pelo modelo 2 para o caso base. ....	108
Figura 28: Sobrevida, de acordo com o modelo de Kanters e colaboradores. ....	109
Figura 29: Estrutura do modelo 2 (TreeAge). ....	112
Figura 30: Diagrama de tornado - análise de sensibilidade determinística univariada (modelo 2 – custo por ano de vida ganho). ....	114
Figura 31: Diagrama de tornado - análise de sensibilidade determinística univariada (modelo 2 – custo por AVAQ). ....	115
Figura 32: Plano de custo-efetividade incremental (modelo 2 – custo por ano de vida ganho). ....	116
Figura 33: Plano de custo-utilidade incremental (modelo 2 – custo por AVAQ ganho). ....	117
Figura 34: População projetada para início de tratamento em 2022. ....	129
Figura 35: Volume de vendas semestrais da alfa- <i>glucosidase</i> (2012/1 a 2021/1). ....	131
Figura 36: Projeção do número de frascos utilizados de alfa- <i>glucosidase</i> (2012 a 2026). ....	133
Figura 37: Impacto orçamentário (2022-2026). ....	136



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Preço proposto para incorporação. ....	19
Tabela 2: Questão de pesquisa estruturada no formato PICO.....	20
Tabela 3: Estratégias de busca completas, com número de registros identificados em cada etapa.....	22
Tabela 4: Protocolos de interesse identificados no portal <i>ClinicalTrials.gov</i> .....	27
Tabela 5: Principais características dos estudos incluídos. ....	31
Tabela 6: Descrição da população e resultados de mortalidade do estudo de Gungor e colaboradores. ....	36
Tabela 7: Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos no estudo LOTS.....	39
Tabela 8: Resultados para capacidade vital forçada (% do valor predito) no estudo LOTS.....	43
Tabela 9: Resultados para componente físico do SF-36 no estudo LOTS.....	47
Tabela 10: Risco de viés do estudo de Gungor e colaboradores, de acordo com a ferramenta <i>Newcastle Ottawa Scale</i> . ....	52
Tabela 11: Risco de viés de estudos não comparados, de acordo com a ferramenta JBI.....	53
Tabela 12: Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE. ....	55
Tabela 13: Descrição qualitativa dos estudos incluídos. ....	57
Tabela 14: Questão de pesquisa da revisão sistemática de Schoser e colaboradores, estruturada no formato PICO. ....	73
Tabela 15: Questão de pesquisa da revisão sistemática de Sarah e colaboradores, estruturada no formato PICO. ....	75
Tabela 16: Questão de pesquisa da revisão sistemática de Dorneles e colaboradores, estruturada no formato PICO. ....	78
Tabela 17: Resultados do perfil de segurança da revisão sistemática de Dornelles e colaboradores. ....	83
Tabela 18: Questão de pesquisa da revisão sistemática de Toscano e colaboradores, estruturada no formato PICO. ....	84
Tabela 19: Características dos pacientes incluídos na revisão sistemática de Toscano e colaboradores. ....	85
Tabela 20: Avaliação do rigor metodológico da revisão sistemática de Schoser e colaboradores, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.....	89
Tabela 21: Questão de pesquisa estruturada.....	92
Tabela 22: Comparação entre os resultados do modelo original e do modelo replicado. ...	93
Tabela 23: Principais características do modelo.....	96
Tabela 24: Probabilidades de sobrevida e de perda de função motora em função da idade.....	99
Tabela 25: Custos estimados para um ano (um ciclo de Markov) para cada estado de saúde do modelo.....	100
Tabela 26: Descrição dos parâmetros necessários para alimentar o modelo de Markov para tratamento da doença de Pompe tardia. ....	101

Tabela 27: Análise de custo-efetividade da alfa- <i>glucosidase</i> comparada aos cuidados de suporte na doença de Pompe de início tardio.....	101
Tabela 28: Principais características do modelo 2 (análise suplementar). .....	104
Tabela 29: Probabilidades anuais de mortalidade para a população geral brasileira e pacientes com doença de Pompe, com e sem terapia de reposição enzimática (modelo 2). .....	106
Tabela 30: Sumário dos parâmetros clínicos do modelo 2.....	110
Tabela 31: Sumário dos parâmetros de custo do modelo 2.....	111
Tabela 32: Resultados de custo-utilidade e de custo efetividade para o cenário principal (modelo 2). .....	113
Tabela 33: Parâmetros para análises de sensibilidade determinística univariada e probabilística (modelo 2). .....	114
Tabela 34: Mediana e intervalos de credibilidade de 95% das estimativas da análise de sensibilidade probabilística (modelo 2). .....	116
Tabela 35: Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação de alfa- <i>glucosidase</i> . .....	121
Tabela 36: Estimativa populacional para doença de Pompe (Brasil: 2018-2026). .....	124
Tabela 37: Critérios propostos para o protocolo de doença de Pompe de início tardio, conforme diretriz australiana. ....	125
Tabela 38: Estimativas populacionais. ....	127
Tabela 39: População com doença de Pompe de início precoce (cenários atual e alternativo).....	128
Tabela 40: População com doença de Pompe de início tardio - 12 meses a 18 anos (cenário alternativo somente). ....	128
Tabela 41: População com doença de Pompe de início tardio - acima de 18 anos (cenário alternativo somente). ....	128
Tabela 42: Custo do tratamento por paciente. ....	130
Tabela 43: Volume de vendas - alfa- <i>glucosidase</i> (2012 - 2021). .....	131
Tabela 44: Projeção no número de casos de Pompe e frascos utilizados de alfa- <i>glucosidase</i> . ....	132
Tabela 45: Projeção de frascos de alfa- <i>glucosidase</i> utilizados e custo de judicialização projetado para doença de Pompe de início tardio. ....	134
Tabela 46: Estimativa de custo com pacientes com doença de Pompe no cenário atual. .	134
Tabela 47: Estimativa de custo com pacientes com doença de Pompe no cenário alternativo. ....	135
Tabela 48: Impacto orçamentário (2022-2026). .....	135
Tabela 49: Impacto orçamentário - análise de sensibilidade com incremento relativo de 10% no número de casos (2022-2026). ....	136
Tabela 50: Impacto orçamentário – análise de sensibilidade considerando efetividade da adoção do protocolo em 50%. ....	137
Tabela 51: Sumário das recomendações para o tratamento com terapia de reposição enzimática de acordo com a REBREPOM.....	142

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>DESCRIÇÃO DA PATOLOGIA .....</b>	<b>13</b>
1.1.	<i>Características gerais .....</i>	<b>13</b>
1.2.	<i>Apresentação clínica .....</i>	<b>13</b>
1.3.	<i>Diagnóstico .....</i>	<b>14</b>
1.4.	<i>Tratamento.....</i>	<b>14</b>
1.5.	<i>Prognóstico.....</i>	<b>15</b>
1.6.	<i>Epidemiologia .....</i>	<b>15</b>
1.7.	<i>Necessidades não atendidas.....</i>	<b>16</b>
<b>2.</b>	<b>DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA .....</b>	<b>18</b>
2.1.	<i>Ficha técnica .....</i>	<b>18</b>
2.2.	<i>Preço proposto para incorporação.....</i>	<b>18</b>
2.3.	<i>Compromisso da demandante com manutenção do preço para demandas judiciais.....</i>	<b>19</b>
<b>3.</b>	<b>REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA .....</b>	<b>20</b>
3.1.	<i>Objetivos.....</i>	<b>20</b>
3.2.	<i>Metodologia .....</i>	<b>21</b>
3.2.1.	<i>Estratégia de busca.....</i>	<b>21</b>
3.2.2.	<i>Seleção de estudos e extração de resultados .....</i>	<b>25</b>
3.2.3.	<i>Avaliação da qualidade da evidência .....</i>	<b>26</b>
3.2.4.	<i>Análise de dados .....</i>	<b>26</b>
3.3.	<i>Resultados .....</i>	<b>26</b>
3.3.1.	<i>Busca e seleção de estudos.....</i>	<b>26</b>
3.3.2.	<i>Desfecho clínicos .....</i>	<b>35</b>
3.3.3.	<i>Risco de viés dos estudos incluídos e qualidade da evidência .....</i>	<b>49</b>
3.3.4.	<i>Descrição qualitativa dos estudos incluídos .....</i>	<b>57</b>
3.3.5.	<i>Revisões sistemáticas identificadas na literatura.....</i>	<b>73</b>
3.3.6.	<i>Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas .....</i>	<b>88</b>
3.4.	<i>Considerações sobre a revisão sistemática da literatura .....</i>	<b>90</b>
<b>4.</b>	<b>AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE .....</b>	<b>92</b>
4.1.	<i>Objetivos.....</i>	<b>92</b>
4.2.	<i>Modelo 1 – Replicação da análise CONITEC.....</i>	<b>92</b>

4.2.1.	<i>Validação da replicação da estrutura do modelo original</i>	92
4.2.2.	<i>População em estudo</i>	93
4.2.3.	<i>Intervenção proposta</i>	94
4.2.4.	<i>Comparadores</i>	94
4.2.5.	<i>Estrutura do modelo</i>	94
4.2.6.	<i>Parâmetros do modelo</i>	97
4.2.7.	<i>Resultados Principais</i>	101
4.2.8.	<i>Análise de sensibilidade</i>	101
<b>4.3.</b>	<b><i>Modelo 2 (análise suplementar)</i></b>	<b>102</b>
4.3.1.	<i>População em estudo</i>	102
4.3.2.	<i>Intervenção proposta</i>	102
4.3.3.	<i>Comparadores</i>	103
4.3.4.	<i>Estrutura do modelo</i>	103
4.3.5.	<i>Parâmetros do modelo</i>	105
4.3.6.	<i>Resultados principais</i>	112
4.3.7.	<i>Análise de sensibilidade</i>	113
<b>4.4.</b>	<b><i>Considerações sobre os modelos de custo-efetividade</i></b>	<b>117</b>
<b>5.</b>	<b>AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO</b>	<b>119</b>
<b>5.1.</b>	<b><i>Objetivos</i></b>	<b>119</b>
<b>5.2.</b>	<b><i>Metodologia</i></b>	<b>119</b>
5.2.1.	<i>Descrição do modelo</i>	122
5.2.2.	<i>Parâmetros do modelo</i>	122
<b>5.3.</b>	<b><i>Resultados</i></b>	<b>134</b>
5.3.1.	<i>Análise do caso-base</i>	134
5.3.2.	<i>Análise de sensibilidade</i>	136
<b>5.4.</b>	<b><i>Considerações sobre a avaliação do impacto orçamentário</i></b>	<b>137</b>
<b>6.</b>	<b>DECISÕES DE OUTROS ÓRGÃOS E AGÊNCIAS DE ATS</b>	<b>138</b>
<b>6.1.</b>	<b><i>National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Inglaterra)</i></b>	<b>138</b>
<b>6.2.</b>	<b><i>Canadian Agency for Drugs &amp; Technologies in Health – CADTH (Canadá)</i></b>	<b>138</b>
<b>6.3.</b>	<b><i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC e Life Saving Drugs Program (Austrália)</i></b>	<b>139</b>
<b>6.4.</b>	<b><i>Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia)</i></b>	<b>141</b>

<b>7.</b>	<b>DIRETRIZES E PROTOCOLOS DE USO DISPONÍVEIS .....</b>	<b>142</b>
7.1.	<i>Rede Brasileira de Estudos da Doença de Pompe .....</i>	<i>142</i>
7.2.	<i>Consenso europeu .....</i>	<i>143</i>
7.3.	<i>Instituto Mexicano del Seguro Social .....</i>	<i>143</i>
<b>8.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>145</b>
<b>9.</b>	<b>LISTA DE ANEXOS.....</b>	<b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b>
<b>10.</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>149</b>

## 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.<sup>1</sup>

Indivíduos acometidos pela doença de Pompe não são capazes de degradar o glicogênio que está armazenado nos lisossomos, causando acúmulo de glicogênio nos tecidos, principalmente nos músculos, 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.<sup>2-7</sup>

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 podem resultar em alguma atividade enzimática e causar uma doença com início mais tardio (a partir de um ano de idade) e com progressão mais lenta (doença de Pompe de início tardio).<sup>4</sup> A doença de início precoce está associada a <1% da atividade enzimática; a forma tardia está associada a uma atividade residual de 2% a 40%.

### 1.2. *Apresentação clínica*

A doença de Pompe de início tardio pode ter início em qualquer idade a partir de um ano de idade; a apresentação dos sintomas é mais heterogênea do que na forma infantil (início dos sintomas até 12 meses de idade); contudo, apresenta melhor prognóstico. Geralmente se apresenta com fraqueza muscular, sonolência, dispneia e crises de insuficiência respiratória, que podem interferir nas atividades diárias normais. Os sintomas costumam ser mais proeminentes em crianças e adolescentes. A insuficiência respiratória pode estar associada com apneia obstrutiva durante o sono, e as buscas por tratamentos

específicos não são tão 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 e ao uso de ventilação mecânica invasiva ou não-invasiva. Falência ou complicações respiratórias são as causas mais comuns de morte.<sup>8</sup> Na principal coorte de pacientes com doença de Pompe de início tardio, entre aqueles sem tratamento de reposição enzimática, 35% foram a óbito durante um tempo mediano de quatro anos.<sup>9</sup>

### **1.3. Diagnóstico**

A suspeita diagnóstica é originada por história clínica e exame físico. Enzimas musculares, como a creatina quinase, podem estar elevadas, assim como transaminases. Exames adicionais incluem raio-X de tórax (para avaliar a presença de cardiomegalia), eletrocardiograma (para avaliar distúrbios da condução), ecocardiografia (para avaliar cardiomiopatia hipertrófica), eletromiografia (para avaliar miopatia) e testes de função pulmonar. Biópsia muscular pode demonstrar acúmulo anormal de glicogênio na histologia.<sup>10-15</sup> 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.<sup>10-15</sup>

### **1.4. Tratamento**

O tratamento específico consiste na terapia de reposição enzimática (TRE), com infusão intravenosa de alfa-*glucosidase* (Myozyme) 20 mg/kg a cada duas semanas. O tratamento deve ser iniciado precocemente, de forma a reduzir a progressão da doença e a incidência de lesões musculares irreversíveis causadas por ela.<sup>15,16</sup> Atualmente 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.

Além disso, o manejo das complicações da doença 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).<sup>2,17</sup> Do ponto de vista nutricional é importante aportar uma dieta nutricionalmente adequada, hiperproteica (com proteínas representando de 20 a 25% da ingesta calórica diária), 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.<sup>2,10</sup>

### **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 dependente de cadeira de rodas devido a fraqueza nos membros inferiores.

Importante salientar que mais de 80% dos pacientes apresentam fraqueza nos músculos dos ombros, abdominais, dorsais e do quadril.<sup>18</sup> Em pacientes sem tratamento, há incremento de 13% ao ano no uso de cadeira de rodas e 48% estarão com esse suporte aos 46 anos de idade.<sup>19,20</sup> Em pacientes não tratados observa-se um incremento de 8% da chance de suporte respiratório a cada ano.<sup>19</sup> O risco de morte sem TRE é 5 vezes maior em comparação com os pacientes em uso de TRE.<sup>21</sup> A morte geralmente se dá devido à falência ou complicações respiratórias.<sup>22,23</sup>

### **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.<sup>10-12</sup>

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-*alglicosidase* 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:<sup>24</sup>



- 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-glicosidase, 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.

### **1.7. Necessidades não atendidas**

A doença de Pompe possui importante impacto na qualidade de vida de pacientes e de cuidadores. As limitações transcendem aspectos físicos, como bem conhecida perda de força muscular, perda de deambulação e insuficiência ventilatória, mas também são muito comuns questões relacionadas à saúde mental, menor interação social, além de dificuldades relacionadas ao trabalho e aos estudos, não se limitando ao portador da doença, mas também a familiares e cuidadores.

Na doença de Pompe de início precoce, tivemos recentes avanços em termos de saúde pública no Brasil, no qual a TRE foi recentemente incorporada. Contudo, para os pacientes com doença de Pompe de início tardio, a TRE com alfa-glicosidase não se encontra incorporada. No comparativo com outras diferentes doenças raras genéticas, como o caso das diferentes mucopolissacarídeos e da doença de Gaucher, para os quais a TRE encontra-se disponível, a doença de Pompe de início tardio possui tratamento efetivo e de igual natureza (TRE), mas sem disponibilização do mesmo no SUS. Devido a sua eficácia, a TRE é alvo de frequente judicialização; estimamos que a judicialização orgânica em Pompe de início tardio ocorre na maioria dos pacientes. A judicialização tende a proporcionar maior acesso àqueles pacientes com melhores condições socioeconômicas, o que pode gerar inequidades em saúde; além disso, não há garantias de que os tratamentos estão sendo alocados para pacientes que possuem maior potencial de benefício, o que pode ser obtido

por meio de incorporação, com subsequente desenvolvimento de protocolo clínico normativo. Ademais, a judicialização não permite um planejamento econômico por partes dos gestores para aquisição dos insumos o que acaba impactando em desorganização das contas públicas. E por fim, são frequentes relatos de situações em que o paciente já não se beneficia mais da terapia ou mesmo já veio a óbito e a medicação continua sendo adquirida.

Enquanto para os estágios iniciais, o sistema de saúde consegue prover adequados cuidados, como fisioterapia motora, disponibilização de dispositivos de assistência para locomoção e consultas especializadas, uma vez que a maioria dos pacientes se encontram inseridos em centros de referência, o tratamento da doença avançada, com, por exemplo, necessidade de ventilação mecânica, é uma situação desafiadora em termos não de custos, mas principalmente de complexidade e de acesso a essas intervenções. A prevenção desses estágios mais avançados é somente alcançada com tratamentos que modifiquem o curso natural da doença de Pompe, nesse caso, a TRE.

Entendemos que a potencial incorporação de TRE para doença de Pompe de início tardio, aliado ao desenvolvimento de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica, atenderá necessidades fundamentais de pacientes com essa doença, com maior eficiência e racionalização de recursos, uma vez que esses recursos serão direcionados àqueles que mais poderão se beneficiar da terapia.

## 2. Descrição da tecnologia

---



### 2.1. *Ficha técnica*

**Tipo:** Medicamento

**Princípio ativo:** alfa-*alglicosidase*

**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-*alglicosidase*, 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 para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado da doença de Pompe (deficiência da alfa *glicosidase* ácida).

**Mecanismo de ação:** consiste no fornecimento da enzima alfa-*alglicosidase* 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-*alglicosidase* 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 incorporação*

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). O preço proposto para incorporação consiste em um desconto na ordem de 20,7% do PMVG atual.

**Tabela 1: Preço proposto para incorporação.**

Apresentação	Preço proposto para a incorporação <sup>a</sup>
<b>MYOZYME® 50mg pó liofilizado para solução injetável</b>	<b>R\$ 1.070,00</b>

a. Proposta de preço é excluído de tributos. Realizado pedido de processo de inclusão do produto no convênio CONFAZ 87 (pendente de deliberação pelo Conselho Fazendário).

De acordo com CMED da data 27 de dezembro de 2021, o PMVG 0% é de R\$ 1.348,75.

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

Fonte: elaboração própria.

### **2.3. *Compromisso da demandante com manutenção do preço para demandas judiciais***

A SANOFI informa a esta Comissão que, caso a droga seja incorporada conforme o pleito que ora se apresenta, em casos de judicialização em face do Ministério da Saúde ou Estados da Federação para sua obtenção, a SANOFI se compromete a fornecer a droga sob o mesmo valor a ser porventura praticado com a incorporação.

Salientamos que o preço da droga ora proposto é líquido, estando livre de impostos. Caso haja a inclusão da droga no Convênio CONFAZ nº 87, o preço da droga para atendimento das demandas judiciais serão os mesmos R\$1070,00. Caso a droga não seja contemplada pelo Convênio CONFAZ 87, informamos que sob o valor da droga, seria acrescido o valor do imposto (ICMS).

### 3. Revisão sistemática da literatura



Nessa seção são apresentadas as evidências para benefícios e riscos da terapia de reposição enzimática no tratamento da doença de Pompe, procedente de estudos clínicos intervencionais ou observacionais. O objetivo dessa revisão 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).<sup>25</sup> 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.**

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

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

Fonte: elaboração própria.

## **3.2. Metodologia**

A metodologia utilizada foi a de revisão sistemática da literatura, seguindo padrões estabelecidos pelas diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde, além dos padrões recomendados pela Colaboração Cochrane, pelo *PRISMA Statement* e pelo *GRADE working group*.<sup>26-29</sup> 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*.<sup>30</sup> 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 09 de outubro de 2021.

Foi utilizada estratégia de busca com maximização de sensibilidade, incluindo apenas termos relacionados à população e às intervenções de interesse, 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 formato de publicação, sendo selecionado também estudos publicados como resumos de congressos. As estratégias completas para cada base de dados, assim como o número de registros identificados, são apresentadas na Tabela 3.

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 ("*Pompe disease*"), para identificar estudos não identificados nas buscas anteriores e estudos em condução.

**Tabela 3: Estratégias de busca completas, com número de registros identificados em cada etapa.**

Identificador	Estratégia	Hits
<b>MEDLINE (via PubMed)</b>		
<b>#1 Doença de Pompe</b>	<p>"Glycogen Storage Disease Type II" [MeSH] OR "Acid Maltase Deficiency Disease" OR "Deficiency Disease, Acid Maltase" OR "Deficiency Disease, Lysosomal alpha-1,4-Glucosidase" OR "GAA Deficiency" OR "Deficiencies, GAA" OR "Deficiency, GAA" OR "GAA Deficiencies" OR "Generalized Glycogenosis" OR "Generalized Glycogenoses" OR "Glycogenoses, Generalized" OR "Glycogenosis, Generalized" OR "Glycogen Storage Disease II" OR "Glycogen Storage Disease Type 2" OR "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"</p>	3.063
<b>#2 Terapia de reposição enzimática</b>	<p>alpha-Glucosidases[MeSH] OR "alpha Glucosidases" OR "Maltases" OR "alpha-Glucosidase" OR "alpha Glucosidase" OR "Maltase-Glucoamylase" OR "Maltase Glucoamylase" OR "Lysosomal alpha-Glucosidase" OR "Lysosomal alpha Glucosidase" OR "alpha-Glucosidase, Lysosomal" OR "Acid Maltase" OR "Neutral alpha-Glucosidase" OR "Neutral alpha Glucosidase" OR "alpha-Glucosidase, Neutral" OR "Neutral Maltase" OR alglucosidase OR myozyme OR lumizyme OR "Enzyme replacement therapy"[MeSH] OR "Enzyme Replacement Therapies" OR "Replacement Therapies, Enzyme" OR "Replacement Therapy, Enzyme" OR "Therapies, Enzyme Replacement" OR "Therapy, Enzyme Replacement" OR "ERT"</p>	21.138
<b>#3 Delineamentos</b>	<p>(((((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))) OR (("Observational Study" [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 Studies"[Mesh:noexp] OR "Controlled Before-After Studies" OR "Case study" OR "Case series")))) OR ((meta analysis[Publication Type] OR meta analysis[Title/Abstract] OR meta analysis[MeSH Terms] OR</p>	10.630.028

	review[Publication Type] OR search*[Title/Abstract])) OR ((economics[Subheading:noexp] OR cost[Title/Abstract] OR health care costs[MeSH:noexp] OR "costs and cost analysis"[MeSH Term] OR cost effective*[Title/Abstract] OR cost*[Title/Abstract] OR cost benefit analys*[Title/Abstract] OR cost-benefit analysis[MeSH Term]))))	
<b>#4 Combinação</b>	<b>#1 AND #2 AND #3</b>	<b>808</b>
<b>Embase</b>		
<b>#1 Doença de Pompe</b>	'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 'glycogenosis 2'/exp OR 'glycogenosis 2' OR 'glycogenosis ii'/exp OR 'glycogenosis ii' OR 'glycogenosis type 2'/exp OR 'glycogenosis type 2' OR 'glycogenosis type ii'/exp OR 'glycogenosis type ii' OR 'mckusick 23230'/exp OR 'mckusick 23230' OR 'pompe glycogenosis'/exp OR 'pompe glycogenosis' OR '1, 4 alpha d glucan glucohydrolase'/exp OR '1, 4 alpha d glucan glucohydrolase' OR 'acid 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'	<b>8.942</b>
<b>#2 Terapia de reposição enzimática</b>	'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'	<b>16.900</b>
<b>#3 Delineamentos</b>	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	<b>8.913.403</b>



	'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	
<b>#4 Combinação</b>	#1 AND #2 AND #3	999
<b>Cochrane CENTRAL</b>		
<b>#1</b>	MeSH descriptor: [Glycogen Storage Disease Type II] explode all trees	33
<b>#2</b>	"pompe disease"	96
<b>#3</b>	"glycogenosis type II"	1
<b>#4</b>	"acid alpha-glucosidase"	30
<b>#5</b>	"GAA Deficiency"	4
<b>#6 Doença de Pompe</b>	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	101
<b>#7</b>	MeSH descriptor: [alpha-Glucosidases] explode all trees	33
<b>#8</b>	Alglicosidase	0
<b>#9</b>	MeSH descriptor: [Enzyme Replacement Therapy] explode all trees	75
<b>#10</b>	ERT	1150
<b>#11</b>	Myozyme	15
<b>#12</b>	Lumizyme	2
<b>#13 Terapia de reposição enzimática</b>	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1.234
<b>#14 Combinação</b>	#6 AND #13	59
<b>LILACS</b>		
<b>#1 Doença de Pompe</b>	glycogen storage disease type II OR enfermedad de depósito de glucógeno tipo II OR glucogenosis tipo II OR pompe disease OR enfermedad de Pompe OR doença de pompe OR acid alpha-glucosidase OR maltasa ácida	42
<b>#2 Terapia de reposição enzimática</b>	alglicosidase OR alglucosidasa OR myozyme OR lumizyme OR enzyme replacement therapy	3693
<b>#3 Combinação</b>	#1 AND #2	9

Fonte: elaboração própria.

### 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 incluídos 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 em formato de resumos de congressos, desde que não consistissem em dados duplicados. No caso de estudos comparando o uso de *alfa-*glucosidase** a comparadores diferentes daqueles de interesse para a presente análise, foi incluído apenas o braço *alfa-*glucosidase** como série de casos desde que satisfizesse o critério de número mínimo de pacientes (igual ou maior que 30). Revisões sistemáticas não consistem em estudos com dados primários; contudo as revisões identificadas foram descritas de forma complementar para que os revisores do presente dossiê possam 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 tabelas e figuras.

A seleção de estudos 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 independentemente 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 delineamento, como por exemplo: *RoB 2.0* para ECR; *Newcastle-Ottawa Scale* para estudos observacionais comparados; *JBI tool Checklist for Case Series* para estudos observais não comparados; AMSTAR-2 para revisões sistemáticas.<sup>31-34</sup> A avaliação geral da qualidade da evidência por desfecho foi realizada utilizando o GRADE, considerando os desfechos de maior relevância clínica.<sup>26,27</sup>

### **3.2.4. Análise de dados**

Os resultados são descritos qualitativamente, classificados por estudo e por desfecho. Adicionalmente, sempre que possível foi realizada metanálise de efeitos aleatórios, 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 2.001 registros (1.875 artigos ou resumos indexados e 126 , dos quais 1.641 registros únicos, após remoção de duplicatas, foram avaliados. Desses, 101 foram avaliados na forma de documento completo, com 38 satisfazendo os critérios de inclusão, sendo incluídos na revisão sistemática.<sup>9,35-71</sup>

Em busca no portal ClinicalTrials.gov, foram identificados 126 protocolos de estudos; desses, 15 atenderiam aos critérios de inclusão da presente revisão sistemática. Quatro protocolos são referentes a estudos já incluídos na presente revisão;<sup>44,48,49,55,67,68,71</sup> os outros 11 protocolos estão descritos na Tabela 4. Entre esses 11 protocolos, nove são

referentes a estudos em andamento, sendo que um possui estudos preliminares incluídos no presente dossiê. 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).<sup>72,73</sup> Essas publicações não foram incluídas na revisão por não atenderem aos critérios de inclusão; especificamente, elas não avaliam o efeito da TRE com alfa-*glucosidase*, apesar de incluir pacientes que recebiam o tratamento.

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 <sup>a</sup> Data prevista de finalização Resultados
<a href="#">NCT02399748</a> <sup>74</sup>	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
<a href="#">NCT00231400</a> <sup>75</sup>	Delineamento: registro (Pompe registry) P: crianças e adultos com doença de Pompe	Recrutando 2034 Resultados preliminares publicados por Stockton et al., 2020, já incluído no relatório <sup>63</sup>
<a href="#">NCT01710813</a> <sup>76</sup>	Delineamento: registro (Pompe registry) P: crianças e adultos com doença de Pompe em uso de alfa- <i>glucosidase</i> O: segurança do tratamento (reação anafilática, reação alérgica grave)	Completo 2021 Sem resultados disponíveis
<a href="#">NCT01914536</a> <sup>77</sup>	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
<a href="#">NCT03045042</a> <sup>78</sup>	Delineamento: coorte P: crianças e adultos com doença de Pompe de início tardio E: TRE	Sanofi 2019 Sem resultados disponíveis

<a href="#">NCT02221362</a> <sup>79</sup>	C: sem tratamento O: microRNA, função muscular Delineamento: caso-controle P: adultos com doença de Pompe de início tardio E: alfa- <i>alglicosidase</i> C: sem tratamento O: função muscular, função respiratória	Finalizado Sem resultados disponíveis
<a href="#">NCT00520143</a> <sup>80</sup>	Delineamento: ensaio clínico não comparado (acesso expandido) P: adultos com doença de Pompe de início tardio I: alfa- <i>alglicosidase</i> C: não comparado O: não descritos	Interrompido após a aprovação da comercialização do medicamento
<a href="#">NCT04639336</a>	Delineamento: coorte prospectiva P: crianças e adultos com doença de Pompe de início tardio E: alfa- <i>alglicosidase</i> C: sem tratamento O: desfechos envolvendo sistema nervoso central e sistema nervoso periférico	Recrutando 2022 Sem resultados disponíveis
<a href="#">NCT04676373</a>	Delineamento: ensaio clínico não comparado (fase IV) P: crianças e adultos com doença de Pompe de início tardio E: alfa- <i>alglicosidase</i> C: sem tratamento O: capacidade funcional, capacidade pulmonar, eventos adversos	Recrutando 2024 Sem resultados disponíveis
<a href="#">NCT05017402</a>	Delineamento: coorte P: adultos com doença de Pompe de início tardio E: alfa- <i>alglicosidase</i> C: sem tratamento O: capacidade pulmonar, polissonigrafia	Não recrutando 2026 Sem resultados disponíveis
<a href="#">NCT05073783</a>	Delineamento: coorte prospectiva P: crianças e adultos com doença de Pompe de início tardio E: alfa- <i>alglicosidase</i> C: sem tratamento O: dados de segurança	Não recrutando 2024 Sem resultados disponíveis

<sup>a</sup> Status em outubro de 2021.

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

Fonte: elaboração própria.

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 38 artigos na revisão sistemática, os quais correspondem a 33 estudos; suas principais características estão sumarizadas na Tabela 5.<sup>9,35-71</sup>

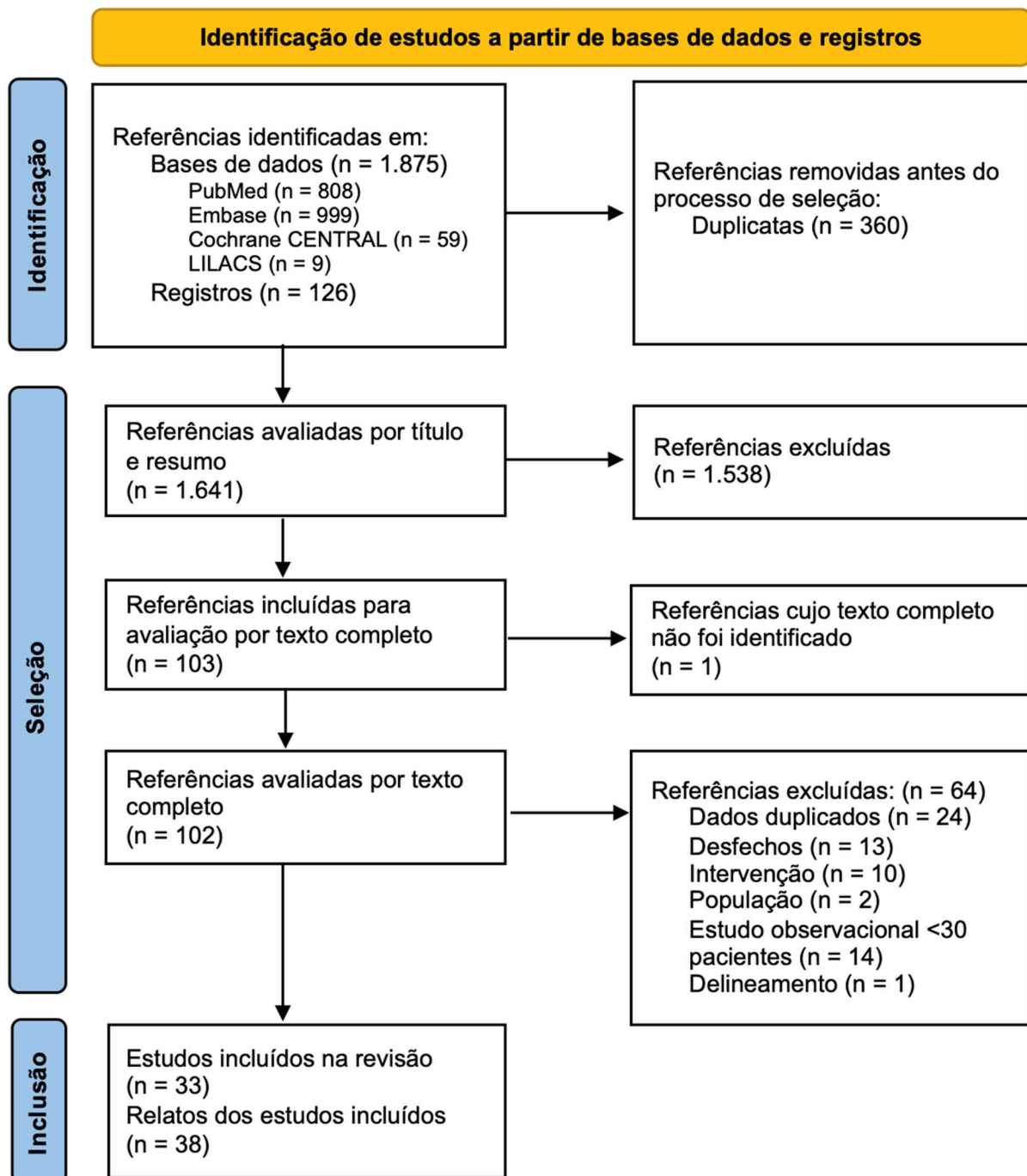
Foi identificado apenas um ECR, com 90 pacientes, o qual encontra-se descrito em cinco publicações.<sup>44,49,55,67,68</sup>

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.<sup>9,47</sup>

As demais publicações, referentes a 31 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).<sup>35-43,45,46,48,50-54,56-66,69-71</sup> 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.<sup>66</sup> O mesmo se aplica, por exemplo, a De Vries 2012 e 2017,<sup>40,41</sup> e aos dois estudos de Angelini 2012.<sup>38,37</sup> Dessa forma, não se pode precisar o número de pacientes independentes avaliados nesse conjunto de publicações, sendo o número estimado entre 983 e 1.191 indivíduos.

Ademais, foram identificadas quatro revisões sistemáticas avaliando a TRE em pacientes com doença de Pompe de forma tardia.<sup>21,81,82</sup> Importante salientar que revisões sistemáticas não consistem de fontes primárias de evidência, mas seus complementam a avaliação da efetividade do tratamento e possibilitam comparação com os achados da revisão sistemática realizada para esse pedido de incorporação.

Figura 1: Fluxograma de seleção de estudos.



Fonte: elaboração própria.

**Tabela 5: Principais características dos estudos incluídos.**

<b>Autor, ano, local</b>	<b>Delineamento</b>	<b>n</b>	<b>Idade <sup>a</sup></b>	<b>Idade no início dos sintomas</b>	<b>Sexo masculino</b>	<b>Suporte ventilatório</b>	<b>Uso de cadeira de rodas</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Tempo de seguimento</b>
<b>Alonso-Pérez 2019, Espanha <sup>35</sup></b>	Estudo observacional não comparado	36	NR	NR	NR	NR	NR	Alfa- $\alpha$ -glucosidase (posologia NR)	4 anos
<b>Anderson 2014, Reino Unido <sup>36</sup></b>	Estudo de coorte	62	46,5 $\pm$ 13,8	39,7 $\pm$ 15,2	60%	43%	16,4%	Alfa- $\alpha$ -glucosidase (posologia NR): n=59 Sem tratamento: n=3	NR
<b>Angelini 2012, Itália <sup>38</sup></b>	Estudo observacional não comparado	74	43 $\pm$ 15,4	28,3 $\pm$ 15	44,6%	36%	9,46%	Alfa- $\alpha$ -glucosidase 20mg/kg bissemanal	Até 4 anos
<b>Angelini 2012, Itália <sup>37</sup></b>	Estudo observacional não comparado	40	51 $\pm$ 13	NR	45%	35%	0	Alfa- $\alpha$ -glucosidase 20mg/kg bissemanal	Até 4 anos
<b>Clemens 2017, NR <sup>39</sup></b>	Estudo observacional não comparado	68	45,8 (16-70)	28,7 (2,7-53,6)	53%	38%	NR	Alfa- $\alpha$ -glucosidase (posologia NR)	Até 9 anos
<b>De Vries 2012, Holanda <sup>40</sup></b>	Estudo observacional não comparado	69	NR	30,8 (1,4-62)	52%	36%	39%	Alfa- $\alpha$ -glucosidase 20mg/kg bissemanal	Mediana: 3 anos
<b>De Vries 2017, Holanda <sup>41</sup></b>	Estudo observacional não comparado	73	NR	32,1 (1,4-62,2)	51%	30%	33%	Alfa- $\alpha$ -glucosidase 20mg/kg bissemanal	Mediana: 3 anos
<b>Orlikowski 2011, França <sup>56</sup></b>	Estudo de intervenção não comparado	5	47,8 $\pm$ 14,4	24,8 $\pm$ 11,5	40%	100%	60%	Alfa- $\alpha$ -glucosidase 20mg/kg bissemanal	1 ano
<b>Estudo COMET (apenas braço alfa-<math>\alpha</math>-glucosidase), multicêntrico <sup>42,57</sup></b>	ECR incluído como série de casos	49	48,1 $\pm$ 14,2	NR	52%	NR	NR	Alfa- $\alpha$ -glucosidase 20mg/kg bissemanal	49 semanas
<b>Estudo LOTS, multicêntrico <sup>44,55,67,68</sup></b>	Ensaio clínico randomizado	90	44 $\pm$ 12	28 $\pm$ 12	51%	0%	0%	Alfa- $\alpha$ -glucosidase 20mg/kg bissemanal: n=60 Placebo: n=30	78 semanas



<b>Estudo PROPEL (apenas braço alfa- alglicosidase), multicêntrico<sup>60</sup></b>	ECR incluído como série de casos	38	NR	NR	NR	NR	NR	Alfa- alglicosidase 20mg/kg bissemanal	1 ano
<b>Estudo STIG, multicêntrico<sup>48</sup></b>	Estudo observacional não comparado	68	45,3±14,9	41,78±15,76	48,5%	33,8%	4,4%	Alfa- alglicosidase (posologia NR)	Mediana: 6,50 anos (3-14)
<b>Filosto 2019, Itália<sup>43</sup></b>	Estudo observacional não comparado	64	46,5±17,6	NR	45,3%	NR	NR	Alfa- alglicosidase 20 mg/kg bissemanal	Até 8 anos
<b>Gungor 2013, multicêntrico<sup>9,47</sup></b>	Estudo de coorte	283	49 (19-81)	38 (1-72)	50%	40%	38%	Alfa- alglicosidase: n=204 Controle: n=79	Mediana: 6 anos (0,04-9)
<b>Gungor 2013, multicêntrico<sup>45</sup></b>	Estudo observacional não comparado	163	NR	NR	45%	50%	52%	Alfa- alglicosidase (posologia NR)	Mediana: 3 anos (0,5-8)
<b>Gungor 2016, multicêntrico<sup>46</sup></b>	Estudo observacional não comparado	174	NR	NR	46%	48%	52%	Alfa- alglicosidase (posologia NR)	Mediana: 4 anos (0,5-8)
<b>Harlaar 2019, França e Holanda<sup>49</sup></b>	Estudo observacional não comparado	30	49 (41-60)	NR	47%	23%	23%	Alfa- alglicosidase 20 mg/kg bissemanal	Mediana: 9,8 anos (IQR 8,3- 10,2)
<b>Korlimarla 2021, Estados Unidos da América<sup>50</sup></b>	Estudo observacional não comparado	58	51,5±15,5	NR	40%	NR	NR	Alfa- alglicosidase (posologia NR) <sup>b</sup>	NR
<b>Kuperus 2017, Holanda<sup>51</sup></b>	Estudo observacional não comparado	102	52 (24-76)	33 (1-62)	52%	26%	31%	Alfa- alglicosidase 20mg/kg bissemanal: n=88 Sem tratamento: n=14	Mediana: 5 anos
<b>Kuperus 2018, Holanda<sup>52</sup></b>	Estudo observacional não comparado	112	49 (1 – 76)	31 (0 – 62)	50%	22%	31%	Alfa- alglicosidase (posologia NR)	5 anos
<b>Mazorati 2012, Itália<sup>53</sup></b>	Estudo de intervenção não comparado	4	46±6	NR	50%	NR	NR	Alfa- alglicosidase 20mg/kg bissemanal	1 ano

<b>Nagura 2019, Japão</b> <sup>54</sup>	Estudo observacional não comparado	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- $\alpha$ -glicosidase 20 mg/kg bissemanal	9 anos
<b>Ravaglia 2010, NR</b> <sup>58</sup>	Estudo de intervenção não comparado	14	48,4±15	NR	57%	NR	NR	Alfa- $\alpha$ -glicosidase 20mg/kg bissemanal	Mediana: 29 meses
<b>Regnery 2012, Alemanha</b> <sup>59</sup>	Estudo observacional não comparado	38	53 (27 – 73)	36,2±10,5	47%	34%	16%	Alfa- $\alpha$ -glicosidase 20mg/kg bissemanal	36 meses
<b>Semplicini 2020, França</b> <sup>61</sup>	Estudo observacional não comparado	158	50,3 (IQR 40,8 – 62,0)	36,5±14,5	48,1%	51,3%	18,4%	Alfa- $\alpha$ -glicosidase 20mg/kg bissemanal	Mediana: 5,34 anos
<b>Shirilla, multicêntrico 2010</b> <sup>62</sup>	Estudo de coorte	765	NR	NR	NR	NR	NR	Alfa- $\alpha$ -glicosidase 20mg/kg bissemanal: n=706 Alfa- $\alpha$ -glicosidase (com ajuste de dose): n=59	NR
<b>Stockton 2020, multicêntrico</b> <sup>63</sup>	Estudo observacional não comparado	396	45,0 (34,8 – 57,2)	33,7 (17,0 – 45,0)	50%	16%	6,1%	Alfa- $\alpha$ -glicosidase (posologia NR)	Mediana: 4,0 anos (IQR 2,7 - 4,6)
<b>Van Capelle 2010, Holanda</b> <sup>64</sup>	Estudo de intervenção não comparado	5	Varição: 5,9 a 15,2	NR	60%	20%	0%	Alfa- $\alpha$ -glicosidase 20mg/kg bissemanal	36 meses
<b>Van der Meijden 2015, multicêntrico</b> <sup>66</sup>	Estudo de coorte	408	47 (2 – 81)	29 (0 – 65)	51%	41%	34%	Alfa- $\alpha$ -glicosidase: n=265 Sem tratamento: n=143	Mediana: 5 anos (de 0 a 10 anos)
<b>Van der Meijden 2018, multicêntrico</b> <sup>65</sup>	Estudo observacional não comparado	235	47 (2-81)	7 (0-39)	43%	38,6	41,3	Alfa- $\alpha$ -glicosidase (posologia NR): n=162	6 anos
<b>Van der Ploeg 2016, multicêntrico</b> <sup>71</sup>	Estudo de intervenção não comparado	16	51,6±13,7	40±11,6	43,8%	0%	19%	Alfa- $\alpha$ -glicosidase 20mg/kg bissemanal	6 meses

<b>Vanherpe 2020, Bélgica<sup>69</sup></b>	Estudo de coorte	52	47,9±15,2	28,9±15,8	48%	37%	N=1	Alfa- $\alpha$ -glicosidase (posologia NR)	8,1±4 anos
<b>Vianello 2013, Itália<sup>70</sup></b>	Estudo de intervenção não comparado	8	51,5±12,2	33,5±12	63%	100%	37,5%	Alfa- $\alpha$ -glicosidase 20mg/kg bissemanal	36 meses

<sup>a</sup> Corresponde à data da inclusão no estudo (equivalente à data da primeira infusão nos casos de estudos de intervenção).

<sup>b</sup> No estudo, a intervenção é descrita apenas como terapia de reposição enzimática, e não  $\alpha$ -glicosidase. Entretanto, como no momento de condução do estudo a  $\alpha$ -glicosidase é a única TRE aprovada para o tratamento de pacientes com doença de Pompe de início tardio, assumiu-se que essa foi a terapia utilizada.

Idades em média  $\pm$  desvio padrão (DP) ou média (amplitude geral), exceto quando indicado.

ECR: ensaio clínico randomizado; IQR: intervalo interquartil (*interquartile range*); NR: não reportado.

Fonte: elaboração própria.

### 3.3.2. Desfecho clínicos

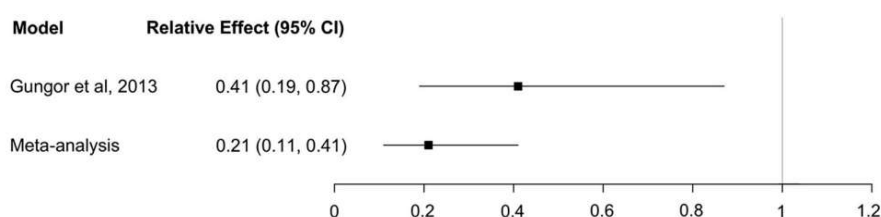
#### 3.3.2.1. Mortalidade

Foram identificados uma revisão sistemática e um estudo observacional que possibilitam avaliar o impacto do tratamento com TRE na mortalidade.<sup>9,21</sup>

Schooser e colaboradores realizaram revisão sistemática com metanálise para o desfecho mortalidade, combinando seis estudos.<sup>9,21,36,38,56,83,84</sup> Essa consiste na evidência mais abrangente para avaliação do impacto da TRE na mortalidade na doença de Pompe de início tardio. Nessa revisão foi realizada metanálise utilizando abordagem Bayesiana, com modelo polinomial fracionário. Também inclui modelagem para variáveis tempo dependentes e meta-regressão para investigar heterogeneidade. Pacientes tratados com alfa-glicosidase 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 2). A sua estimativa ponto é homogênea com o estudo de Gungor 2013, descrito a seguir, estando compreendido por seu intervalo de confiança. Para mortalidade, esse é o dado disponível mais abrangente, por incluir maior número de estudos. A qualidade da evidência foi classificada como moderada, pois, apesar de proveniente de estudos não randomizados, esses estudos apresentavam baixo risco de viés e a estimativa apresentou grande magnitude de efeito.

**Figura 2: Resultados da metanálise de mortalidade da revisão sistemática de Schooser 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.<sup>9</sup>

Fonte: Schooser et al, 2017.<sup>21</sup>

O estudo de Gungor e colaboradores é um estudo de coorte multicêntrico prospectivo, conduzido entre 2002 e 2011, avaliando os efeitos da TRE 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 <sup>a</sup> (n=204)		Sem TRE (n=79)
	No início do estudo	No início da TRE	
<b>Sexo feminino</b>	51%		47%
<b>Idade (anos)</b>	47 (19 a 73)	51 (24 a 76)	51 (20 a 81)
<b>Idade ao diagnóstico (anos)</b>	38 (1 a 72)		42 (2 a 67)
<b>País de residência</b>			
Holanda	42%		29%
Reino Unido	9%		6%
Estados Unidos da América	22%		34%
Alemanha	18%		14%
Outros	9%		17%
<b>Gravidade da doença</b>			
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%
<b>Tempo mediano de seguimento (anos)</b>	7 (1 a 9)	4 (0,2 a 8)	4 (0,04 a 9)
<b>Mortes durante o seguimento</b>	18 (9%)		28 (35%)
<b>Medida de associação (mortalidade)</b>	HR 0,41 (IC 95% 0,19 a 0,87)		-

<sup>a</sup> 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. Dados apresentados em mediana e amplitude ou percentual de pacientes, a não ser quando indicado. HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: adaptado de Gungor, 2013.<sup>9</sup>

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 (avaliada pelo uso de cadeira de rodas e suporte ventilatório). O risco de óbito 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.

O único ECR identificado não possui delineamento adequado para avaliar mortalidade, não consistindo em desfecho do estudo.<sup>67</sup> 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), não permitindo a evolução para o óbito nessa população. No artigo de Harlaar e colabores foram avaliados 30 pacientes desse estudo por até 10 anos de seguimento.<sup>49</sup> Foram observados dois óbitos: um paciente durante o uso de alfa-*glucosidase* e outro paciente 28 meses após a interrupção do tratamento (tratamento foi interrompido por motivos pessoais). Nenhum óbito foi considerado diretamente relacionado ao tratamento.

Ademais, Clemens e colaboradores realizaram análise agrupada, incluindo 68 pacientes, do *Pompe Registry*, ECR LOTS e sua extensão.<sup>39</sup> 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.<sup>68</sup>

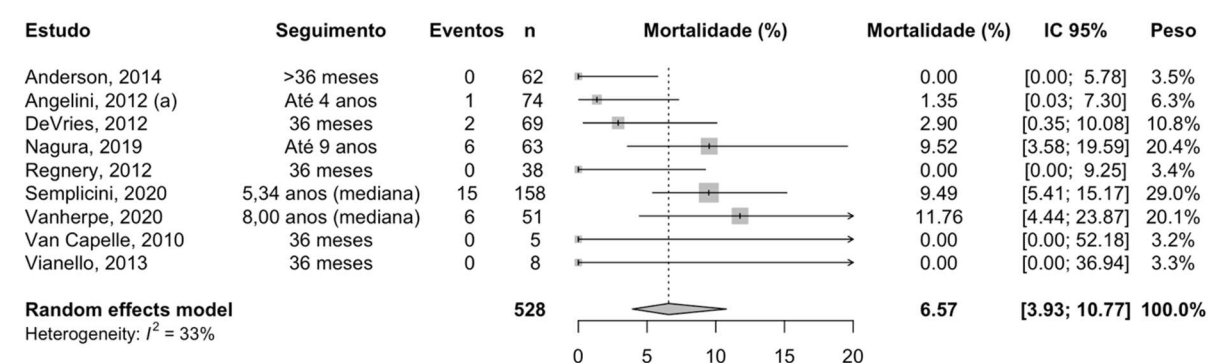
Nesse contexto, vemos a dificuldade de estudos para doenças raras, de cunho crônico-degenerativo, demonstrar redução de mortalidade. Extrapolando o total de 5,9% de óbitos observados ao longo de nove anos na extensão do estudo LOTS, com o uso de TRE, teríamos uma mortalidade esperada de 1% ao longo de 78 semanas; considerando que a TRE reduz em 80% a mortalidade, teríamos 5% de mortalidade para o grupo controle. Com essas estimativas, para avaliar mortalidade no estudo LOTS, com poder de 80%, significância estatística de 5%, mantendo o esquema de randomização em 2:1, precisaríamos de 687 pacientes, sendo 458 em uso de *alfa-*glucosidase** e 229 no grupo controle, amostra quase 8 vezes superior à do estudo LOTS.

Considerando que o estudo LOTS tivesse nove anos, com mortalidade esperada de 5,9% com TRE e de 29,5% no grupo controle, o estudo LOTS teria 79% de poder estatístico com a amostra atual, não considerando perdas. Contudo, do ponto de vista ético e regulatório, não é factível tal tempo de desenvolvimento, em especial com a observada deterioração clínica do grupo controle, que consiste em mediador para mortalidade.

Nagura e colaboradores avaliaram 42 pacientes com doença de Pompe juvenil e 21 com doença de Pompe de início tardio.<sup>54</sup> Entre os pacientes com a forma juvenil, foram reportados dois óbitos e 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 a taxa de sobrevida foi 70,2% (IC 95% 37,2 a 88,1) em 9 anos de seguimento.

Nove estudos apresentaram dados de mortalidade bruta na vigência de tratamento; contudo, consistem em estudos não comparados.<sup>36,38,40,54,59,61,64,69,70</sup> No total, esses estudos acompanharam 528 pacientes, por um período que variou de 36 meses a nove anos, e a mortalidade foi de 6,57% (IC 95% 3,93 a 10,77%; Figura 3). É importante salientar que a taxa de mortalidade absoluta é similar ao observado no grupo em uso de TRE no estudo de Gungor e colaboradores (9%) e bem inferior à mortalidade observada na evolução natural da doença nesse estudo (35%), durante um período de seguimento médio semelhante.

**Figura 3: Mortalidade bruta em pacientes tratados com terapia de reposição enzimática.**



Metanálise para dados não comparados utilizando modelo de efeitos aleatórios e método de transformação dos dados por método logit.

IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: elaboração própria.

Importante salientar que as informações das diferentes fontes apresentam dados que podem ser considerados congruentes, dentro do que cada conjunto de informação se propõe a apresentar:

- Metanálise de Schoser e colaboradores mostra redução de risco na ordem de 79%, seguindo abordagem Bayesiana (razão de taxas 0,21; intervalo de credibilidade 0,11 a 0,41);
- Coorte de Gungor e colaboradores mostra redução do risco de mortalidade na ordem de 59% (HR 0,41; IC 95% 0,19 a 0,87);
- Estudos observacionais não comparados apresentam mortalidade com o uso de TRE de 6,57% em um período mediano que varia de três a nove anos. Essa taxa é 78% menor do que a observada no grupo controle, sem TRE, do estudo de Gungor e colaboradores;
- O estudo LOTS não possuía tempo suficiente para avaliar mortalidade, dada a evolução da doença ser mais lenta e o perfil de pacientes ser menos grave.

Nesse estudo foi observada melhora na função muscular e respiratória, que são desfechos importantes para o paciente, associados a deterioração clínica e, mais futuramente, morte;

- No estudo de extensão do LOTS foi observado apenas 5,9% de mortalidade com o uso de TRE ao longo de nove anos; essa taxa representa mortalidade inferior ao esperado de acordo com a história natural da doença.

Por fim, em relação ao impacto absoluto, considerando uma taxa de mortalidade de 35% conforme Gungor, e uma redução de risco de 79% conforme Schoser, o número necessário para tratar é de 3,5 pacientes para evitar uma morte, ao longo de quatro anos (NNT = 3,5). A coorte de Gungor é o dado mais abrangente avaliando população não tratada com TRE; o tempo mediano de seguimento do estudo foi de seis anos, sendo que os pacientes que não utilizaram TRE possuíam tempo mediano de seguimento de quatro anos, parâmetro esse utilizado para estimativa do impacto absoluto.<sup>9</sup> Considerando a margem superior do intervalo de credibilidade (HR 0,21; 0,11 a 0,41) do estudo de Schoser (59% de redução), que coincide com a estimativa ponto do estudo de Gungor e colaboradores, o NNT seria de 5 para evitar uma morte.

### 3.3.2.2. Teste de caminhada de 6 minutos

O ECR LOTS avaliou o impacto da TRE no TC6min.<sup>44,55,67,68</sup> Esse era um dos desfechos coprimários desse estudo, junto com capacidade vital forçada. A alfa-*glucosidase* 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 sumarizados na Tabela 7. A qualidade da evidência foi considerada moderada de acordo com a metodologia GRADE, devido à imprecisão.

**Tabela 7: Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos no estudo LOTS.**

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

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.<sup>49</sup> 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.<sup>62</sup> 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.<sup>39</sup> A porcentagem prevista do TC6min aumentou nos primeiros 2 a 3 anos após o início do tratamento, seguido por um declínio leve nos próximos 3 anos; nos primeiros 6 anos de tratamento houve uma redução absoluta de 6,4%.

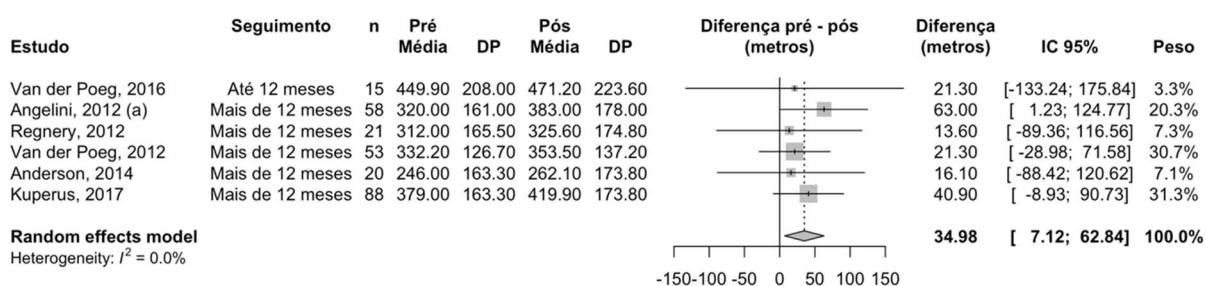
Semplicini e colaboradores reportaram dados de 158 pacientes tratados com alfa-*alglicosidase*, provenientes do *French Pompe Registry*.<sup>61</sup> Na linha de base, a distância média percorrida era de 56,95 (DP 23,64). Durante os primeiros 2,2 anos de seguimento, foi observado um aumento médio de 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 ( $p < 0,001$ ).

O estudo STIG incluiu 68 pacientes em uso de alfa-*alglicosidase* por pelo menos três anos.<sup>60</sup> Durante o tratamento, houve benefício durante os 5 primeiros anos, com aumento de (em comparação à linha de base) 3,03% no primeiro ano, 1,93% no segundo ano, 0,59% no terceiro ano, 2,21% no quarto ano e 4,0% no quinto ano. Após 10 anos de tratamento houve redução não significativa da distância percorrida em comparação com a linha de base, (-16,5%; DP 26,69%;  $p = 0,304$ ).

No estudo PROPEL, 38 pacientes foram tratados com alfa-*alglicosidase* 20 mg/kg a cada duas semanas.<sup>60</sup> Nesses pacientes, após 52 semanas, houve um aumento de 7,2 metros (EP 6,6) na distância percorrida no TC6min. Por esse estudo não apresentar valores pré-tratamento, não foi possível incluí-lo na metanálise.

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.<sup>36,38,51,59,68,71</sup> Com o tratamento, houve incremento médio de 34,98 metros na distância percorrida (IC 95% 7,12 a 62,84;  $I^2=0\%$ ;  $p=0,014$ ; Figura 4). Em análise de subgrupo de acordo com o tempo de seguimento, os resultados foram consistentes em estudos que avaliaram o impacto em um tempo de seguimento inferior e superior a 12 meses (Figura 5).

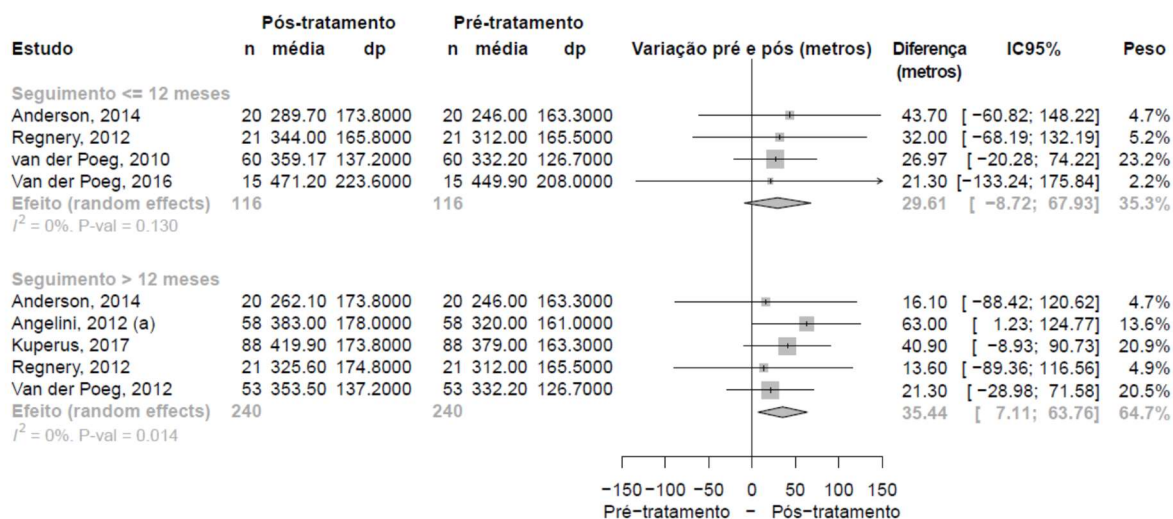
**Figura 4: Variação na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos pré e pós-tratamento com terapia de reposição enzimática.**



Metanálise para dados não comparados utilizando modelo de efeitos aleatórios e método de transformação dos dados por método logit.

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

**Figura 5: Variação na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos pré e pós-tratamento com terapia de reposição enzimática, de acordo com tempo de seguimento.**



Metanálise para dados não comparados utilizando modelo de efeitos aleatórios e método de transformação dos dados por método logit.

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

Fonte: elaboração própria.

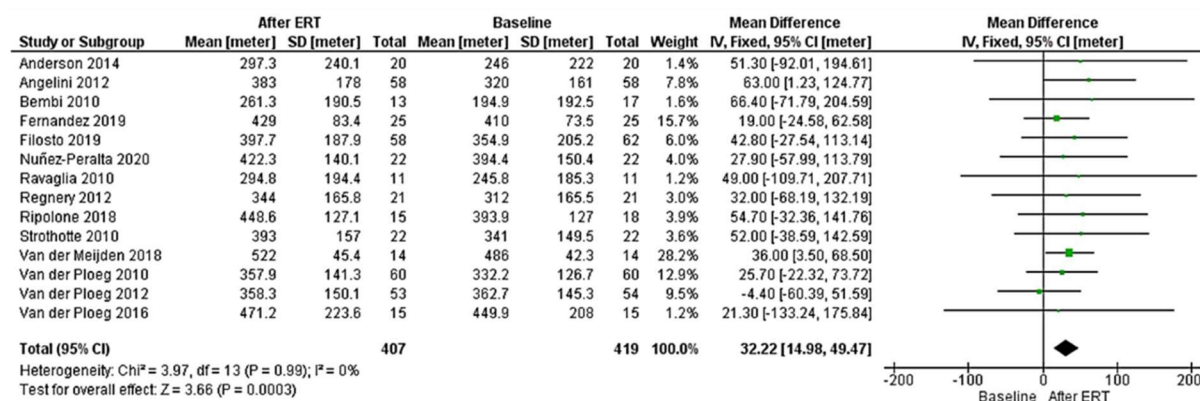
Schooser e colaboradores, em revisão sistemática, também avaliaram o desfecho TC6min. Foram incluídos na análise 8 estudos, totalizando 171 pacientes tratados e 30 não tratados. O tempo de seguimento variou de 3 a 75 meses. Em média, a distância percorrida aumentou 43 metros após 12 meses de tratamento. Análises mostraram que as melhoras mais expressivas ocorrem até o vigésimo mês de tratamento, sendo então estabilizadas.

Em revisão sistemática, Sarah e colaboradores realizaram análise semelhante, comparando a variação na distância percorrida no TC6m pré e pós-tratamento com TRE. Os resultados observados foram semelhantes aos resultados apresentados acima. Foram incluídos 14 estudos totalizando 407 pacientes tratados e 12 não tratados. O tempo de seguimento variou de de 6 meses a 7 anos. Em média, a distância percorrida aumentou 32,22 metros (IC 95% 14,98 a 49,47;  $p=0,0003$ ) após 18,75 meses de tratamento, conforme mostrado na Figura 6.

Ademais, outras revisões sistemáticas observaram resultados semelhantes. Dornelles e colaboradores incluíram 14 estudos para esse desfecho, incluindo 348 pacientes, com tempo de seguimento médio de 36,8 meses; em média, a distância

percorrida aumentou 35,7 metros (IC 95% 7,78 a 63,75; p=0,0003). Análise qualitativa de Toscano e colaboradores obteve conclusões semelhantes.

**Figura 6: Resultados da metanálise de TC6min da revisão sistemática de Sarah e colaboradores.**



Fonte: Sarah et al, 2021.<sup>81</sup>

### 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.<sup>44,55,67,68</sup> 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%)
<b>Alfa-<i>glucosidase</i> (n=60)</b>	55,4%	56,7%	+1,2% (-0,16 a 2,57%)
<b>Placebo (n=30)</b>	53%	50,7%	-2,2% (-4,12 a -0,28%)
			<b>+3,4% (1,03 a 5,77%)</b>
<b>Alfa-<i>glucosidase</i> vs. Placebo</b>			<b>p = 0,006</b>
			<b>Qualidade da evidência moderada</b>

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.<sup>49</sup> 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*.<sup>63</sup> Após uma mediana de 4,0 anos de seguimento, a CVF permaneceu estável nos pacientes tratados com alfa- $\alpha$ -glucosidase. Resultados semelhantes foram observados em todos os subgrupos avaliados. Pacientes com menor tempo entre o início dos sintomas ou diagnóstico e o início do tratamento apresentaram melhores parâmetros na linha de base, que foram mantidos com o tratamento.

Clemens e colaboradores realizaram análise agrupada, incluindo 68 pacientes, do *Pompe Registry*, ECR LOTS e sua extensão.<sup>39</sup> O declínio anual estimado no % predito da CVF anterior ao início da alfa- $\alpha$ -glucosidase foi de 1,3% ao ano, enquanto o observado durante o período de acompanhamento de 9 anos foi de 0,78%.

Semplicini e colaboradores reportaram dados de 158 pacientes tratados com alfa- $\alpha$ -glucosidase, provenientes do *French Pompe Registry*.<sup>61</sup> Na linha de base, a CVF na posição vertical era 64,4% do valor predito (DP 26,2). Foi observada uma queda de 0,9%/ano (DP 0,1) ao longo do seguimento ( $p < 0,001$ ). Para a CVF na posição supinada, foi observada uma queda de 0,82%/ano (DP 0,1) ao longo do seguimento ( $p < 0,001$ ).

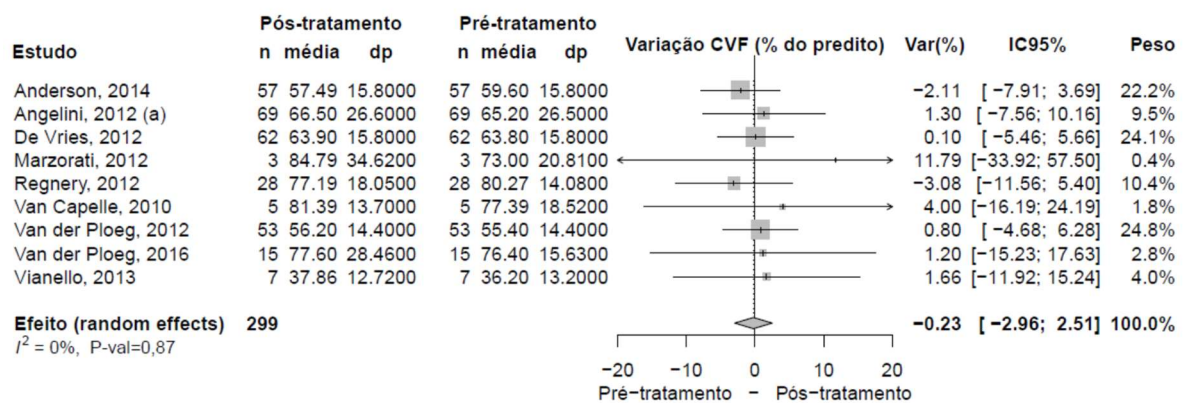
O estudo STIG incluiu 68 pacientes em uso de alfa- $\alpha$ -glucosidase por pelo menos 3 anos.<sup>48</sup> Os pacientes se mantiveram estáveis durante o primeiro ano de tratamento, com aumento médio de 2,0% ( $p = 0,237$ ), seguido por declínio. Até o ano 5 foi observado declínio de (em comparação à linha de base) 3,88% e até o ano 9 de 14,93%, em comparação à linha de base.

No estudo PROPEL, 38 pacientes foram tratados com alfa- $\alpha$ -glucosidase 20 mg/kg a cada duas semanas.<sup>60</sup> Nesses pacientes, após 52 semanas, houve redução de 4,0% do valor predito (EP 0,8) da CVP. Por esse estudo não apresentar valores pré-tratamento, não foi possível incluí-lo na metanálise.

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.<sup>36,38,40,53,59,64,68,70,71</sup> 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 7). 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 8).

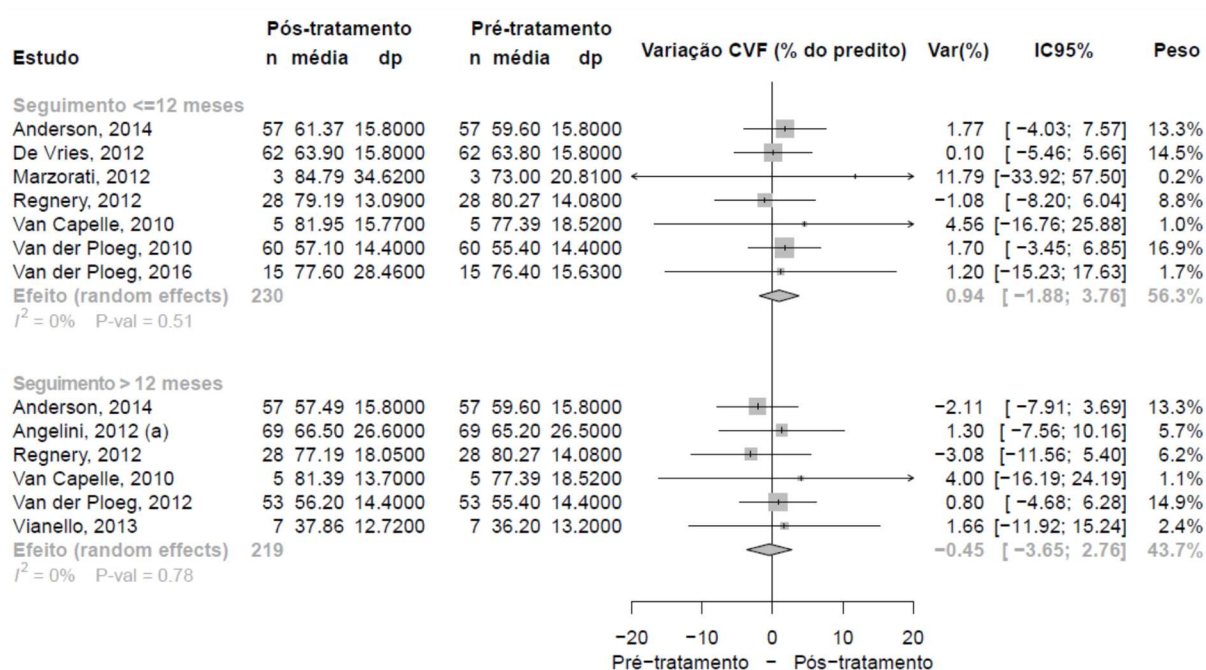
**Figura 7: Variação no valor percentual predito para capacidade vital forçada pré e pós-tratamento com reposição enzimática.**



Metanálise para dados não comparados utilizando modelo de efeitos aleatórios e método de transformação dos dados por método logit.

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

**Figura 8: Variação no valor porcentual predito para capacidade vital forçada pré e pós tratamento com reposição enzimática.**



Metanálise para dados não comparados utilizando modelo de efeitos aleatórios e método de transformação dos dados por método logit.

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

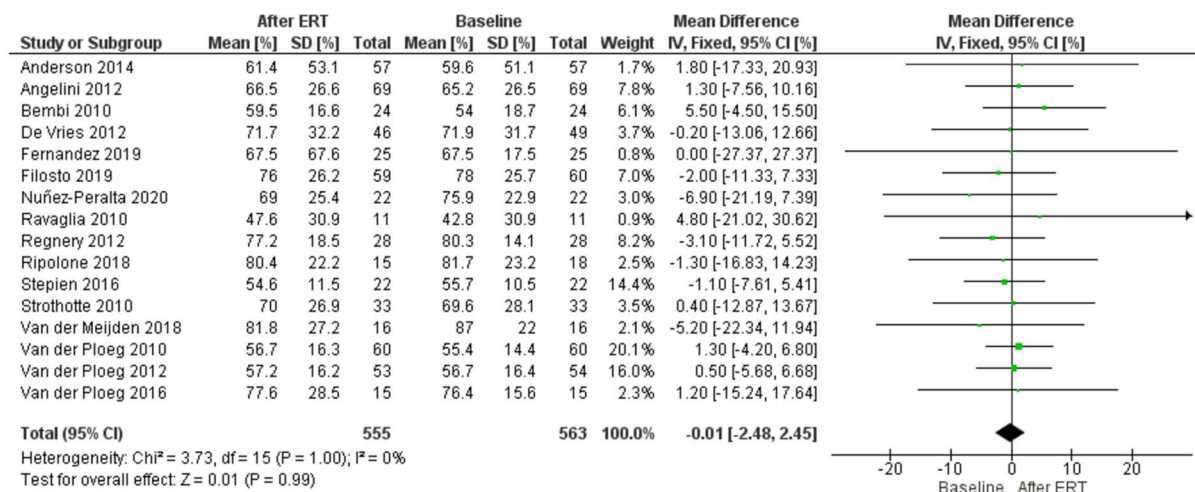
Shoser e colaboradores, em revisão sistemática, também avaliaram o desfecho CVF. Foram incluídos na análise 11 estudos, totalizando 298 pacientes tratados e 153 não tratados. O tempo de seguimento variou de 3 a 48 meses. Em média, a CVF aumentou 1,4% após 2 meses de tratamento, retornando ao valor da linha de base em 36 meses e em seguida apresentando um leve declínio.

Em revisão sistemática, Sarah e colaboradores realizaram análise semelhante, comparando a CVF pré e pós-tratamento com TRE. Foram incluídos 16 estudos, totalizando 555 pacientes tratados e 8 não tratados. O tempo de seguimento variou de 6 meses a 7 anos. Após média de 20,75 meses de tratamento, a CVF permaneceu estável em comparação ao início do estudo (DM -0,01% do valor predito; IC 95% -2,48 a 2,45; p=0,99; Figura 9).

Adicionalmente, outras revisões sistemáticas observaram resultados semelhantes. Dornelles e colaboradores incluíram 15 estudos para esse desfecho, incluindo 348 pacientes, com tempo de seguimento médio de 36,8 meses; não houve diferença entre os

grupos (DM 0,41; IC 95% -0,30 a 1,12). Análise qualitativa de Toscano e colaboradores obteve conclusões semelhantes.

**Figura 9: Resultados da metanálise de CVF da revisão sistemática de Sarah e colaboradores.**



Fonte: Sarah et al, 2021.<sup>81</sup>

### 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).<sup>44,55,67,68</sup> 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%)
<b>Alfa-<i>gl</i>licosidase (n=60)</b>	34,3	34,9	0,8 (-1,22 a 2,82)
<b>Placebo (n=30)</b>	35,1	36,5	1,16 (-1,64 a 3,97)
<b>Alfa-<i>gl</i>licosidase vs. Placebo</b>			<b>-0,37 (-3,83 a 3,09)</b> <b>p = 0,83</b>

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.<sup>46</sup> 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.<sup>55,59,71</sup> 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.

Em resumo de congresso, foi reportado dados de qualidade de vida referentes ao estudo COMET.<sup>57</sup> Na linha de base, a média da utilidade avaliada de acordo com o EQ-5D-5L era 0,59 (DP 0,22). Após 49 semanas de tratamento, houve redução de 0,04 (DP 0,16) no índice EQ-5D-5L. Além disso, houve redução nos domínios do EQ-5D de mobilidade (-0,14 [EP 0,68]) e escala analógica visual do EQ-5D (-0,33 [EP 16,13]); não foi observada alteração no domínio atividades usuais (0,0 [EP 0,73]).

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.

A revisão sistemática de Junges e colaboradores avaliou o desfecho qualidade de vida.<sup>82</sup> Foram incluídos seis estudos, dos quais cinco usaram o questionário SF-36; não foi observado diferença diferenças significativas na qualidade de vida geral e no componente mental. No entanto, houve uma diferença significativa no componente físico (DM 1,96; IC 95% 0,33 a 3,59).

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

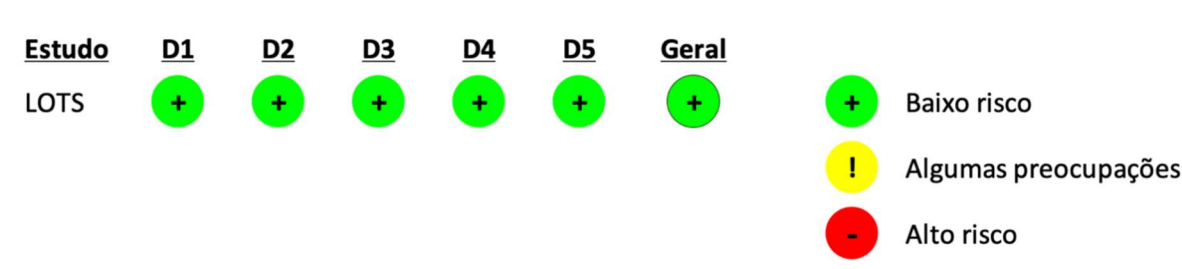
O ECR LOTS foi avaliado de acordo com a ferramenta RoB 2.0 (Figura 10). Para todos os desfechos de interesse, o estudo apresentou baixo risco de viés em todos os domínios, sendo classificado com baixo risco de viés geral. Abaixo, são apresentados evidências e racional que suportam esses julgamentos:

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

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

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

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



D1: Viés decorrente do processo de randomização  
 D2: Viés decorrente de desvios da intervenção pretendida  
 D3: Viés decorrente da falta de dados  
 D4: Viés na mensuração do desfecho  
 D5: Viés por seleção dos resultados reportados  
 D6: Risco de viés geral  
 Fonte: elaboração própria.

A coorte de Gungor e colaboradores foi avaliada de acordo com a ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale*.<sup>33</sup> 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 10.

Os outros estudos foram avaliados de acordo com a ferramenta *JBI tool Checklist for Case Series*.<sup>32</sup> A avaliação completa do risco de viés desses estudos é apresentada na Tabela 11.

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada de acordo com o sistema GRADE e é apresentada na Tabela 12.

Para o desfecho mortalidade, a qualidade da evidência foi considerada moderada devido à grande magnitude de efeito. De acordo com o GRADE, o nível de evidência é aumentado em um nível no caso de ser observada medida de associação (RR ou HR) inferior a 0,5, em estimativa precisa; assim, procedemos com a elevação de um nível na confiança da evidência, passando de baixa para moderada.<sup>85,86</sup> Para os desfechos TC6min, capacidade vital forçada e segurança, a qualidade da evidência foi classificada como moderada, sendo penalizada por imprecisão por ser proveniente de estudo com pequeno tamanho amostral. Para o desfecho qualidade de vida, a qualidade da evidência foi classificada como baixa pois é proveniente de estudos observacionais, além de ensaio clínico randomizado, que mostram resultados inconsistentes entre si. Explicações para os julgamentos são apresentadas nas notas de rodapé.

**Tabela 10: 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 11: 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 <sup>35</sup>	X	✓	✓	?	?	X	X	✓	?	✓	4
Anderson, 2014 <sup>36</sup>	?	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	6
Angelini, 2012 <sup>38</sup>	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Angelini, 2012 <sup>37</sup>	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
De Vries, 2012 <sup>40</sup>	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
De Vries, 2017 <sup>41</sup>	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Estudo COMET <sup>42,57</sup>	✓	✓	✓	?	?	X	X	✓	?	✓	5
Estudo PROPEL <sup>60</sup>	?	?	?	?	?	?	?	✓	?	✓	2
Filosto, 2019 <sup>43</sup>	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Forsha, 2011 <sup>44</sup>	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Gutschmidt, 2021 <sup>48</sup>	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Kolimara, 2021 <sup>50</sup>	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Kuperus, 2018 <sup>52</sup>	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Kuperus, 2017 <sup>51</sup>	✓	✓	✓	X	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Mazorati, 2012 <sup>53</sup>	X	✓	✓	?	?	X	X	✓	?	✓	4
Nagura, 2019 <sup>54</sup>	?	✓	✓	X	?	✓	✓	✓	?	✓	6
Orlikowski, 2011 <sup>56</sup>	✓	✓	✓	X	?	✓	✓	✓	?	X	6
Ravaglia, 2010 <sup>58</sup>	?	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	6
Regnery, 2012 <sup>59</sup>	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Semplicini, 2020 <sup>61</sup>	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Shirilla, 2020 <sup>62</sup>	X	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	✓	?	6
Stockton, 2020 <sup>63</sup>	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Van Capelle, 2010 <sup>64</sup>	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Van der Meijden, 2018 <sup>65</sup>	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	9
Van der Meijden, 2015 <sup>66</sup>	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	X	6
Van der Ploeg, 2016 <sup>71</sup>	✓	✓	✓	?	✓	✓	✓	✓	?	✓	8
Vanherpe, 2020 <sup>69</sup>	?	?	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	5
Vianello, 2013 <sup>70</sup>	✓	✓	✓	?	✓	✓	✓	✓	?	✓	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 12: Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE.**

Nº dos estudos e delineamento	Avaliação da qualidade					Nº eventos/pacientes		Efeito em comparação a cuidados usuais		Qualidade da evidência
	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alfa- alglicosidase	Cuidados usuais	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
<b>Mortalidade (dados de Schoer 2017<sup>21</sup>)</b>										
<b>6, observacionais</b>	não grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	grande tamanho de efeito	--	35,4% (Gungor 2013)	<b>HR 0,21</b> (0,11 a 0,41)	<b>280 menos por 1.000</b> (de 315 menos para 209 menos) <sup>b</sup>	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Teste de caminhada de 6 minutos (seguimento: 78 semanas)</b>										
<b>1, ECR<sup>67</sup></b>	não grave <sup>c</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	--/60	--/30	-	<b>DM 28,12 metros mais</b> (2,07 mais para 54,17 mais) <sup>e</sup>	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Capacidade vital forçada (% em relação ao predito; seguimento: 78 semanas)</b>										
<b>1, ECR<sup>67</sup></b>	não grave <sup>c</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	--/60	--/30	-	<b>DM 3,4% mais</b> (1,03 mais para 5,77 mais) <sup>f</sup>	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Qualidade de vida</b>										
<b>5, ECR e observacionais<sup>67</sup></b>	não grave <sup>c</sup>	grave <sup>g</sup>	grave <sup>h</sup>	não grave	nenhum	Resultados variáveis. ECR LOTS não encontrou diferença em relação ao placebo. Estudo de coorte de Gungor 2016 observou queda no escore do SF-36 (componente físico) pré-tratamento, com melhora significativa nos dois anos após início do tratamento. Estudos menores com resultados inconclusivos.				⊕⊕○○ BAIXA
<b>Segurança</b>										
<b>1, ECR<sup>67</sup></b>	não grave <sup>c</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	A frequência de eventos adversos foi 53,3% no grupo alfa- alglicosidase e 56,7% no grupo placebo; a frequência de eventos adversos sérios foi 22% no grupo alfa- alglicosidase e 20% no grupo placebo. A maior parte dos eventos foram de gravidade leve ou moderada e não considerados relacionados ao tratamento. Reações infusionais ocorreram em 28% dos pacientes do grupo alfa- alglicosidase e 23% dos pacientes do grupo placebo, sendo a grande maioria leve ou moderada e resolvida sem necessidade de interrupção do tratamento.				⊕⊕⊕○ MODERADA

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



- b. Redução de risco corresponde a NNT de 3,5 (IC 95% 3,2 a 5) em quatro anos. Valores estimados aplicando o HR (e seus intervalos de credibilidade) estimado por Schoser 2017 ao risco basal correspondente aos pacientes sem tratamento com TRE na coorte de Gungor 2013 (equivalente a 35,4% em um período mediano de 4 anos).
- c. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, comparado a placebo, bem delineado, com baixo risco de viés de acordo com a ferramenta RoB 2.0.
- d. Pequeno número de pacientes incluídos no ECR (n = 90).
- e. Os resultados são consistentes em estudos observacionais ou de intervenção do tipo antes e depois (que comparam o período pós-tratamento com o período pré-tratamento), com tempo de seguimento maior de 12 meses. Metanálise com cinco estudos e 240 pacientes mostrou, após o tratamento, aumento médio de 35,44 metros (IC 95% 7,11 a 63,76) na distância percorrida, em comparação com o período pré-tratamento.
- f. Os resultados são consistentes em estudos observacionais ou de intervenção do tipo antes e depois (que comparam o período pós-tratamento com o período pré-tratamento), com tempo de seguimento maior de 12 meses. Metanálise com seis estudos e 219 pacientes mostrou, após o tratamento, redução média de 0,45% (IC 95% -3,65% a +2,76%), indicando que o tratamento com alfa-*glucosidase* é efetivo em prevenir a piora da capacidade ventilatória de pacientes com doença de Pompe.
- g. Resultados incongruentes entre ECR e estudos observacionais.
- h. Qualidade de vida abordada de forma indireta através do componente físico do SF-36, majoritariamente.

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

Fonte: elaboração própria.

### 3.3.4. Descrição qualitativa dos estudos incluídos

Na Tabela 13 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 13: Descrição qualitativa dos estudos incluídos.**

Autor, ano	Descrição
Alonso-Pérez 2019 <sup>35</sup>	<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-glicosidase.</p> <p>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.</p> <p>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 <math>p &lt; 0,05</math>). Em média, a fração gordurosa aumentou 1,9% ao ano nos pacientes tratados, enquanto aumentou 0,8% nos pacientes pré-sintomáticos.</p> <p>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 <sup>36</sup>	<p>Estudo de coorte. Sessenta e dois pacientes foram acompanhados, dos quais 59 recebiam alfa-glicosidase e 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 alfa-glicosidase e a mudança observada nos desfechos de interesse.</p> <p>Não houve relação entre os desfechos CVF e IMC com o tempo de tratamento com alfa-glicosidase. 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 (<math>p=0,14</math>).</p> <p>O desfecho TC6min foi avaliado em 20 pacientes. A distância percorrida pelos pacientes esteve associada ao tempo de tratamento com alfa-glicosidase (<math>p&lt;0,001</math>). 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.</p> <p>Houve relação não linear entre o teste de força muscular e o tempo de tratamento com alfa-glicosidase (<math>p&lt;0,001</math>). 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.</p> <p>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.</p>

---

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.

Estudo de coorte multicêntrico. Setenta e quatro pacientes (33 homens [45%]) foram tratados com alfa-*glucosidase* 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 Gardner-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 creatinina 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-*glucosidase** 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 *glucosidase* 20mg/kg bissemanal. Os pacientes deste estudo são um subgrupo dos pacientes incluídos estudo de Angelini 2012.<sup>38</sup> 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 Gower) 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;  $p<0,0005$ ).

Angelini,  
2012<sup>38</sup>

Angelini,  
2012<sup>37</sup>

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.

**Clemens,  
2017<sup>39</sup>**

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. 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.<sup>67</sup> 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,  
2012<sup>40</sup>**

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 sepse, eventos considerados não relacionada ao tratamento.

**De Vries,  
2017<sup>41</sup>**

Estudo de coorte. Artigo referente ao mesmo estudo de De Vries, 2012.<sup>40</sup> Foram incluídos 73 pacientes (37 homens [51%]) tratados 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 reações adversas. Um paciente com alta titulação foi descontinuado do estudo.

#### Estudo COMET<sup>42,57</sup>

Nesse estudo, 49 pacientes foram tratados com alfa-*glucosidase* 20 mg/kg a cada duas semanas. Na linha de base, a média da utilidade avaliada de acordo com o EQ-5D-5L era 0,59 (DP 0,22). Após 49 semanas de tratamento, houve redução nos domínios do EQ-5D de mobilidade (-0,14 [EP 0,68]) e escala analógica visual do EQ-5D (-0,33 [EP 16,13]); não foi observada alteração no domínio atividades usuais (0,0 [EP 0,73]). Eventos adversos foram reportados por 91,8% dos pacientes e eventos adversos graves em 24,5%. Quatro pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos.

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico. Noventa pacientes foram randomizados (2:1) para receber alfa-*glucosidase* (20mg/kg a cada 2 semanas) ou placebo. O tempo de seguimento foi de 78 semanas. 60 pacientes foram randomizados para o grupo alfa-*glucosidase* 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, P<sub>máx</sub>, P<sub>Emáx</sub>, força muscular (avaliado com *Quantitative muscle test* [QMT] em membros inferiores e superiores), qualidade de vida (avaliado com SF-36), desenvolvimento de anticorpos anti-*glucosidase*, 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-*glucosidase* 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-*glucosidase* 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,  $p=0,03$ ).

#### Estudo LOTS<sup>67</sup>

Em relação ao desfecho CVF, expressa como o percentual do valor predito, houve um aumento de 1,2% no grupo alfa-*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 P<sub>máx</sub>, também expressa como o percentual do valor predito, aumentou 3,48% no grupo alfa-*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 P<sub>Emáx</sub>, houve um aumento de 3,24% no grupo alfa-*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-*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-*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-*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-*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-*alglicosidase* e não foram reportadas no grupo placebo. Três pacientes (5%) no grupo alfa-*alglicosidase* apresentaram reação anafilática (reações respiratórias e edema de língua); 2 deles foram positivos para IgE anti-*alfa-alglicosidase*, 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 *alglicosidase*, 59 foram avaliados para a presença de IgG anti-*alfa-alglicosidase*, 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-*alglicosidase* veio a óbito, por acidente vascular cerebral.

Extensão do estudo LOTS,<sup>67</sup> aberto, com duração de 26 semanas (totalizando 104 semanas de tratamento). Todos os pacientes receberam *alfa-alglicosidase* 20mg/kg a cada 2 semanas. Cinquenta e cinco (92%) pacientes inicialmente randomizados para o grupo *alglicosidase* 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 *alglicosidase* 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).

#### **Estudo LOTS - extensão<sup>68</sup>**

O benefício observado durante a primeira fase do estudo foi mantido nos pacientes inicialmente randomizados para o grupo *alglicosidase*. 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.

#### **Estudo PROPEL<sup>60</sup>**

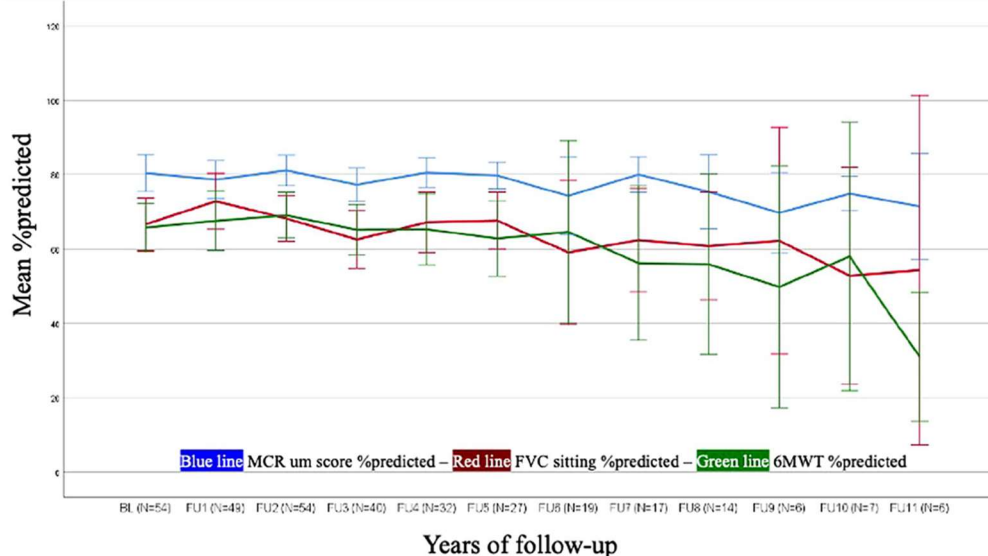
Nesse estudo, 38 pacientes foram tratados com *alfa-alglicosidase* 20 mg/kg a cada duas semanas. Após 52 semanas de tratamento, houve aumento de 7,2 metros (EP 6,6) na distância percorrida no TC6min, redução de 4,0% do valor predito da CVF, aumento de 15,6% nos níveis de creatinina quinase sérica e de 11,0% no tetrassacarídeo de hexose urinário.

#### **Estudo STIG<sup>48</sup>**

Estudo multicêntrico retrospectivo, que teve como objetivo determinar a eficácia a longo prazo no mundo real e a segurança da *alfa-alglicosidase*. Foram coletados os dados de 68 pacientes adultos com doença de Pompe recebendo TRE por pelo menos três anos. A idade média no diagnóstico era 41,78 (DP 15,76) e no início do tratamento 45,28 (DP 14,88). O seguimento médio foi de 7,03 anos (DP 2,98), variando de 3 a 14 anos.

Na linha de base, 20 pacientes faziam uso de suporte ventilatório não invasivo; durante o seguimento de até 14 anos, 18 pacientes iniciaram ventilação não invasiva e três iniciaram ventilação invasiva. Na linha de base, três pacientes eram dependentes de cadeira de roda; durante o seguimento, outros nove pacientes perderam a capacidade de deambular.

A imagem abaixo apresenta a média do percentual predito para os resultados para MRC (na figura, equivocadamente reportado como MCR), CVF na posição sentada e TC6min ao longo do seguimento.



No início do tratamento, a média da distância percorrida no TC6min era 436,78 metros (DP 133,57; n=35). Durante os primeiros cinco anos de tratamento houve benefício do tratamento nesse desfecho. Após 10 anos de tratamento, houve uma redução média de 16,5% do valor predito (DP 26,69) da distância percorrida em comparação à linha de base. Não foi observada relação entre a gravidade da doença na linha de base e a evolução da distância percorrida no TC6min ( $p=0,862$ ).

No início do tratamento, a média da CVF na posição sentada era 69,7% do valor predito (DP 21,6; n=57). Os pacientes se mantiveram estáveis durante o primeiro ano de tratamento, com aumento médio de 2,0% ( $p=0,237$ ), seguido por declínio. Até o ano 5 foi observado declínio de (em comparação à linha de base) 3,88% e até o ano 10 de 14,93%. Foi observada relação entre a gravidade da doença na linha de base e a evolução da CVF ( $p<0,001$ ) - pacientes com doença de maior gravidade apresentaram maior declínio na CVF ao longo do seguimento.

Dados de longo prazo estavam disponíveis para cinco pacientes, que foram acompanhados por mais de 10 anos, com período máximo de acompanhamento de 14 anos. Em relação a força muscular, avaliada com MRC, não foram observadas alterações significativas ao fim do seguimento. Em dois pacientes foi observada redução da distância percorrida no TC6min entre a linha de base e o ano 12 de tratamento. Em oito pacientes foi observada redução da CVF.

A presença de anticorpos anti-alfa-glicosidase foi avaliada em 62,3% dos pacientes, e as titulações variaram entre 0 e 1:204.800. Houve 12 reações associadas à infusão em nove pacientes, duas das quais levaram à interrupção sem retorno do tratamento com TRE (espasmo brônquico com rubor - título de anticorpos no ano seguinte de 1: 204.800; embolia pulmonar durante a infusão - título de anticorpos no ano seguinte de 1: 51.200). Em todos os outros casos de eventos relacionados à infusão, a TRE foi continuada - em seis pacientes usando anti-histamínico e/ou esteroide antes da infusão e em um paciente sem medicações pré-infusionais registradas. Outros seis pacientes apresentaram reações infusionais, mas que não foram consideradas relacionadas ao tratamento.

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-glicosidase.

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%]).

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.

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.

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.

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).

Em pacientes tratados >36 meses, não foram observadas diferenças entre os pacientes de acordo com o desenvolvimento ou não de anticorpos.

Não foram identificadas associações entre a formação de anticorpos e o genótipo dos pacientes.

**Forsha,  
2011<sup>44</sup>**

Artigo referente ao estudo LOTS.<sup>67</sup> 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 alfa-*alglicosidase* e 28 no grupo controle).

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 alfa-*alglicosidase* sobre parâmetros cardiovasculares.

**Gungor,  
2011<sup>47</sup>**

Resumo de congresso reportando resultados de um estudo de coorte multicêntrico que avaliou o impacto do tratamento com alfa-*alglicosidase* em mortalidade. Foram incluídos 270 pacientes, dos quais 195 receberam alfa-*alglicosidase*.

Entre os pacientes tratados, 15 (7,7%) vieram a óbito; entre os pacientes não tratados, 26 (34,7%) vieram a óbito.

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.

**Gungor,  
2013<sup>45</sup>**

Estudo de coorte prospectivo e multicêntrico que avaliou o efeito do tratamento com alfa-*alglicosidase* em 163 pacientes. O desfecho avaliado foi fadiga (de acordo com *Fatigue Severity Scale* [FSS]). Os resultados para esse desfecho foram correlacionados com resultados para os desfechos depressão, força muscular e CVF.

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.

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.

Não foram relatados efeitos adversos.

**Gungor,  
2013<sup>9</sup>**

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,  
2016<sup>46</sup>**

Estudo de coorte prospectivo e multicêntrico, incluindo 174 pacientes tratados com alfa-glicosidase 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.

**Harlaar,  
2019<sup>49</sup>**

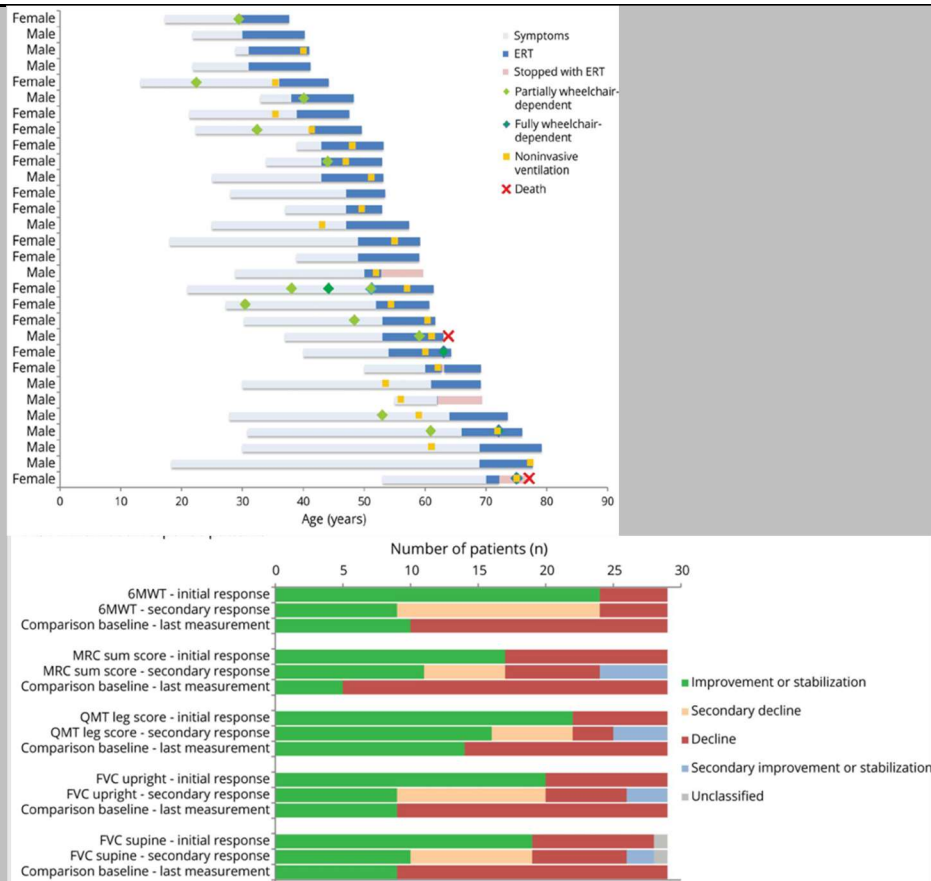
O estudo de coorte é referente a dados integrados a partir de 2 estudos clínicos sequenciais (LOTS, NCT00158600)<sup>67</sup> e sua extensão aberta (NCT00455195).<sup>68</sup> O estudo incluiu 30 pacientes da Holanda e França que iniciaram o tratamento com alfa-glicosidase nos dois estudos citados acima. Os desfechos avaliados incluíram TC6min, MRC, CVF, teste muscular quantitativo, PEmáx e PImáx. 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.

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 PImáx 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;  $p =$  não significativo). 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-glicosidase 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 coorte, em que foram utilizadas medidas de resultados relatados pelo paciente para compreender a prevalência e gravidade de distúrbios gastrointestinais. Foram incluídos 58 adultos com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio. Desses, 53 estavam em TRE. A mediana da idade no início do tratamento era de 45,5 anos (variação de 11 a 77), a mediana da duração do tratamento era de 5,5 anos (variação de 2 meses a 13 anos). Entre os outros tratamentos, quatro nunca haviam utilizado TRE e um descontinuou o tratamento por eventos adversos.

Manifestações gastrointestinais foram reportadas por 29 pacientes (76%) avaliados. Entre esses: 23 reportaram que os sintomas não alteraram após o início da TRE; dois reportaram que houve piora dos sintomas (diarreia e refluxo gastroesofágico) durante o tratamento; um reportou que os sintomas reduziram após aumento da dose de alfa-*glucosidase* (de 20 para 40mg/kg); e dois reportaram melhor a com o uso de medicamentos adicionais como probióticos, coenzima Q10 e laxativos. É importante ressaltar que 42% dos pacientes relataram a existência de sintomas gastrointestinais antes do diagnóstico da doença de Pompe, e 21% não se recordavam quando os sintomas iniciaram (se antes ou após diagnóstico) ou não apresentavam sintomas.

Comparando pacientes não tratados com TRE ou tratados por menos de seis meses com pacientes tratados a seis meses ou mais, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratado e não tratado para as escalas de sintomas gastrointestinais.

Seis pacientes reportaram piora aguda dos sintomas gastrointestinais em até 48 horas após a administração da TRE, mas os sintomas foram isolados e não se repetiram.

Estudo de corte prospectivo que incluiu 102 pacientes, dos quais 88 (86%) receberam alfa-*glucosidase* (20mg/kg bissemanal) em algum momento do seguimento; a mediana do seguimento durante o tratamento foi 5 anos (de 0,2 a 7,)<sup>3</sup>. 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

Korlimarla,  
2021<sup>50</sup>

Kuperus,  
2017<sup>51</sup>

estimados parâmetros para a história natural da doença utilizando dados da literatura e assumindo progressão linear dos parâmetros.

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.<sup>51</sup> 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.

**Kuperus,  
2018<sup>52</sup>**

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.

**Mazorati,  
2012<sup>53</sup>**

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 volume de O<sub>2</sub> 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.

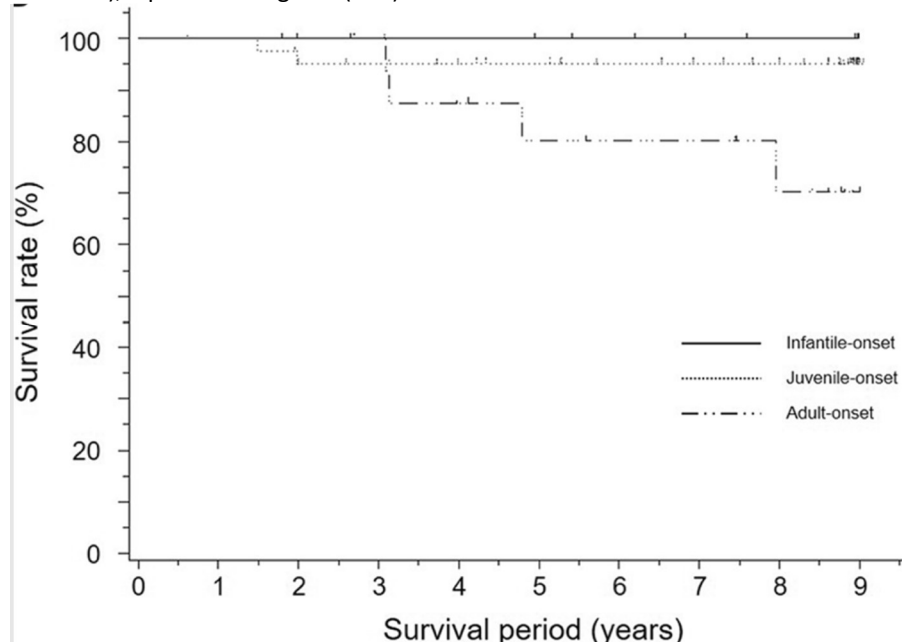
Nenhum efeito adverso foi reportado.

Série de casos. 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 precoce. 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 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).

Nagura,  
2019<sup>54</sup>



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 ( $P<0,05$ ).

Orlikowski,  
2011<sup>55</sup>

Resumo de congresso, reporta uma análise *post-hoc* do estudo LOTS, que randomizou 90 pacientes (60 para o grupo alfa-glicosidase e 30 para o grupo placebo).<sup>67</sup> Avaliou o efeito da alfa-glicosidase no número de horas em ventilação não invasiva por dia, por meio de avaliação de diários dos pacientes.

Na linha de base, 20 pacientes (33,3%) no grupo alfa-glicosidase 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-glicosidase 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-*alglicosidase*, 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-*alglicosidase*. Essa diferença, entretanto, não foi estatisticamente significativa ( $p=0,178$ ), possivelmente devido ao pequeno número de pacientes.

Ensaio clínico não comparado e não cegado. Avaliou o efeito do tratamento com *alglicosidase* (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-*alglicosidase**.

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-*alglicosidase** (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-*alglicosidase** (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.

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

**Orlikowski,  
2011<sup>56</sup>**

**Ravaglia,  
2010<sup>58</sup>**

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.

Estudo de coorte prospectivo. Trinta e oito pacientes receberam alfa-*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-*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 *glucosidase* 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 creatinina quinase durante o seguimento.

Todos os pacientes tratados desenvolveram anticorpos IgG anti-*glucosidase* (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 *glucosidase*. Os desfechos avaliados foram: TC6min, *Motor Function Measurement*, CVF, P1máx, PE máx, 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 PE máx se manteve estável ao longo do seguimento, e a P1máx

Regnery,  
2012<sup>59</sup>

Semplicini,  
2020<sup>61</sup>

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 de óbito incluíram: insuficiência respiratória (n=10), morte súbita (n=2), câncer (n=1), sepsis (n=1) e hemorragia (n=1). O óbito não foi considerado como relacionado ao tratamento em nenhum dos casos.

Resumo de congresso com análise retrospectiva de pacientes do *Pompe Registry*. 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.

Estudo de coorte referente à descrição de dados do "*Pompe Registry*", 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).

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.

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.

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.

Shirilla,  
2020<sup>62</sup>

Stockton,  
2020<sup>63</sup>

---

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-  
alglicosidase (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-  
alglicosidase, reações infusionais e  
parâmetros laboratoriais de segurança.

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.

Na linha de base, três pacientes apresentaram anormalidades cardíacas, e não houve  
alterações em parâmetros cardíacos durante o estudo.

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]; dinamômetro manual: 3,0 N/semana [p=0,01]). Pelo MMT, os  
pacientes atingiram valores semelhantes aos valores esperados em indivíduos saudáveis.

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.

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.

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.<sup>9</sup>

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

O estudo de coorte referente a descrição de dados de registro do estudo Van der Meijden  
2015.<sup>66</sup> 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).

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).

**Van Capelle,  
2010<sup>64</sup>**

**Van der  
Meijden,  
2015<sup>66</sup>**

**Van der  
Meijden,  
2018<sup>65</sup>**



**Van der Ploeg, 2016<sup>71</sup>**

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 apresentada 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.

**Vanherpe, 2020<sup>69</sup>**

Estudo de coorte retrospectivo, em que foram avaliados 52 pacientes belgas com doença de Pompe de início tardio. Todos os pacientes foram tratados com TRE, exceto um por causa da idade avançada e estágio clínico grave no momento da introdução da TRE.

A média de idade dos pacientes avaliados era 47,9 anos (DP 15,2; n = 45); a média de idade no início dos sintomas era 28,9 anos (DP 15,8). Dos 51 pacientes que receberam tratamento, 26 (51%) eram mulheres. No momento de realização do estudo 45 pacientes estavam vivos, dos quais apenas um era dependente de cadeira de rodas (embora outros utilizassem auxiliares de locomoção e/ou cadeira de rodas para distâncias mais longas). A idade média no início da TRE foi de 41,2 anos (DP 15,9) e a duração média do tratamento com TRE foi de 8,1 anos (DP 4,0). Dezenove pacientes (37%) foram tratados com ventilação não invasiva (VNI), começando com uma idade média de 49,5 anos ± 11,9, com uma duração média de 15 anos ± 10,2 após o início dos sintomas. Um desses pacientes posteriormente necessitou de ventilação invasiva aos 68 anos, 14 anos após o início da ventilação não invasiva; outro paciente foi tratado imediatamente com ventilação invasiva aos 42 anos, devido a insuficiência respiratória.

Dos 51 pacientes que receberam tratamento, seis foram a óbito; um aos 62 anos, um aos 65 anos e um aos 68 anos. Para os outros três pacientes, não se havia registro da idade ao óbito, mas sabe-se que foi após os 45, 49 e 75 anos de idade.

Trinta e dois pacientes realizaram exames de imagem cerebral (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) e oito (25%) apresentaram anormalidades.

Os níveis médios de CK sérica antes da TRE eram 686 ± 510 U/L, enquanto os valores médios atuais de CK sérica (sob TRE) eram 399 ± 326 U/L.

No momento da última avaliação, a média da distância percorrida no TC6min era 385,1 metros (DP 167,7); o tempo para percorrer 10 metros 9,2s (DP 6,9); o escore MRC 49,7 (DP 6,7); a CVF sentado 73,8% do valor predito (DP 25,7) e em posição supina 57,3% (DP 25,3).

**Vianello, 2013<sup>70</sup>**

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; EP: erro padrão; EQ-5D-5L: EuroQol - 5 Dimensions - 5 Levels; FSS: *Fatigue Severity Scale*; GSGC: *escore Gait, Stairs, Gower, Chair*; HDL: lipoproteína de alta densidade; HR: *hazard ratio*; I/D: inserção / deleção; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IMC: índice de massa corporal; IQR: intervalo interquartil; LDL: lipoproteína de baixa densidade; MMT: teste muscular manual; MRC: *Medical Research Council*; PEmáx: pressão expiratória máxima; Plmáx: pressão inspiratória máxima; QMFT: *Quick Motor Function Test*; QMT: *Quantitative muscle test*; RHS: *Rotherdam Handicap Scale*; RM: ressonância magnética; R-PAct: *Rasch-built Pompe specific activity*; 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

Foram identificadas quatro revisões sistemáticas avaliando a TRE em pacientes com doença de Pompe de forma tardia.<sup>21,81,82,87,88</sup>

#### 3.3.5.1. 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 14.

**Tabela 14: Questão de pesquisa da revisão sistemática de Schoser e colaboradores, estruturada no formato PICO.**

<b>População (P)</b>	Pacientes com doença de Pompe de início tardio.
<b>Intervenção (I)</b>	TRE com alfa- <i>alglucosidase</i> .
<b>Comparação (C)</b>	Placebo ou ausência de tratamento.
<b>Desfechos (O)</b>	TC6min, CVF, sobrevida, uso de ventilação mecânica.
<b>Delineamento</b>	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.

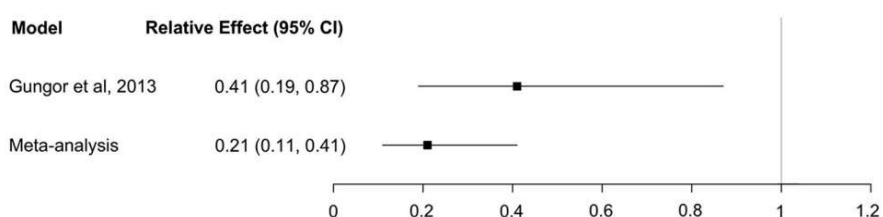
A busca por estudos foi realizada nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Cochrane CENTRAL, usando estratégia ampla, com processo de seleção feito por dois investigadores independentes. Foi realizada metanálise, utilizando abordagem Bayesiana, com modelo polinomial fracionário. Também inclui modelagem para 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, sendo um ECR - estudo LOTS.<sup>67</sup> 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-glicosidase 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 11).
- 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.

**Figura 11: 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.<sup>9</sup>  
 Fonte: Schoser et al, 2017.<sup>21</sup>

Os resultados da revisão sistemática de Schoser e colaboradores são mais abrangentes e incluíram um conjunto de evidência mais amplo. A sua estimativa de redução de mortalidade foi de 79%, com intervalo de confiança estreito, com base em seis estudos observacionais.<sup>9,36,38,56,83,84</sup> Os estudos avaliados possuíam tempo de seguimento adequado,

com a maioria dos pacientes acompanhados por um período superior a três anos. Anderson e colaboradores incluíram 62 pacientes, sendo que 84% foram acompanhados por mais de 36 meses.<sup>36</sup> Gungor e colaboradores incluíram 283 pacientes, sendo acompanhados por um tempo mediano de seis anos.<sup>9</sup> Orlikowski e colaboradores acompanharam prospectivamente cinco pacientes por 12 meses.<sup>56</sup> Furusawa e colaboradores acompanharam prospectivamente por 24 meses cinco pacientes com insuficiência ventilatória avançada.<sup>83</sup> Papadimas e colaboradores incluíram cinco pacientes, com os mesmos possuindo tempo de seguimento variando de seis a 38 meses.<sup>84</sup> Angelini e colaboradores avaliaram 74 pacientes, com tempo de acompanhamento entre 12 e 54 meses (59% possuíam acompanhamento superior a 36 meses).<sup>38</sup> O estudo de Gungor encontrou estimativa semelhante (HR de 0,41), reforçando o potencial benefício observado (Figura 11). Para desfechos de TC6min e CVF, a revisão também apresenta achados semelhantes aos resultados reportados por Gungor.

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.

### 3.3.5.2. Sarah et al. 2021: Clinical efficacy of the enzyme replacement therapy in patients with late-onset Pompe disease: a systematic review and a meta-analysis

A questão de pesquisa dessa revisão sistemática, estruturada no formato PICO, é apresentada na Tabela 15.<sup>81</sup>

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

<b>População (P)</b>	Pacientes com doença de Pompe de início tardio.
<b>Intervenção (I)</b>	TRE com alfa-glicosidase.
<b>Comparação (C)</b>	Placebo ou ausência de tratamento.
<b>Desfechos (O)</b>	TC6min, CVF, força muscular.
<b>Delineamento</b>	ECR (e suas extensões), estudos observacionais prospectivos, estudos observacionais retrospectivos > 10 pacientes.

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

Fonte: Elaboração própria.

O protocolo do estudo foi registrado PROSPERO (número de registro: CRD42020182462). A busca por estudos foi realizada nas bases de dados MEDLINE e Embase, usando estratégia ampla, com processo de seleção feito por dois investigadores

independentes. As buscas foram realizadas até 18 de julho de 2020. Também foram revisadas as listas de referências de revisões recentes e busca em anais de congressos. Foram incluídos apenas estudos publicados em inglês. Não está claro se a extração de dados foi realizada por dois investigadores de forma independente. Foi realizada metanálise, utilizando modelo fixo, comparando os desfechos de interesse antes e depois do tratamento. Os desfechos TC6min e CVF foram avaliados pela diferença de médias, enquanto a força muscular foi avaliada por meio da diferença de médias padronizadas. A qualidade da evidência não foi avaliada ou contextualizada.

Em busca na literatura foram identificadas 619 referências, das quais 16 foram incluídas na revisão sistemática, totalizando 589 pacientes com doença de Pompe de início tardio.

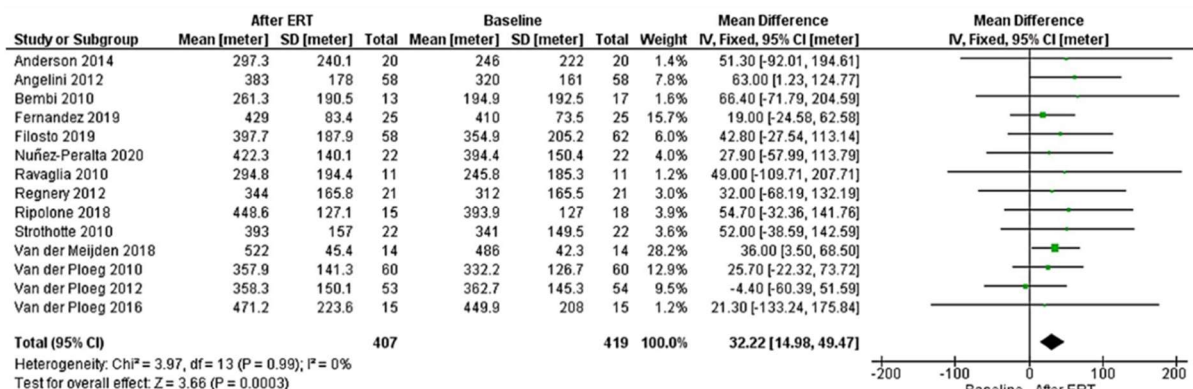
Em relação ao TC6min, 14 estudos reportaram esse desfecho incluindo 407 pacientes tratados e 12 não tratados. O tempo de seguimento variou de de 6 meses a 7 anos. Em média, a distância percorrida aumentou 32,22 metros (IC 95% 14,98 a 49,47;  $p=0,0003$ ) após 18,75 meses de tratamento, conforme mostrado na Figura 12.

Em relação capacidade pulmonar, a CVF foi reportada em 16 estudos, com 555 pacientes tratados e oito não tratados. O tempo de seguimento variou de de 6 meses a 7 anos. Após 20,75 meses de tratamento, a CVF permaneceu estável em comparação ao início do estudo (DM -0,01% do valor predito; IC 95% -2,48 a 2,45;  $p=0,99$ ; Figura 13).

Ainda, dez estudos, incluindo 413 pacientes tratados e 25 não tratados relataram 575 mensurações da força muscular por meio dos testes MRC, QMFT ou *quantitative muscle testing* (QMT) nas linhas de base e 549 medições após intervenção com TRE. O tempo de seguimento variou de de 6 meses a 7 anos. Após 19,5 meses de tratamento, não foi observada variação significativa para o desfecho em comparação à linha de base (DMP 0,07; IC 95% -0,05 a 0,19;  $p = 0,24$ ; Figura 14).

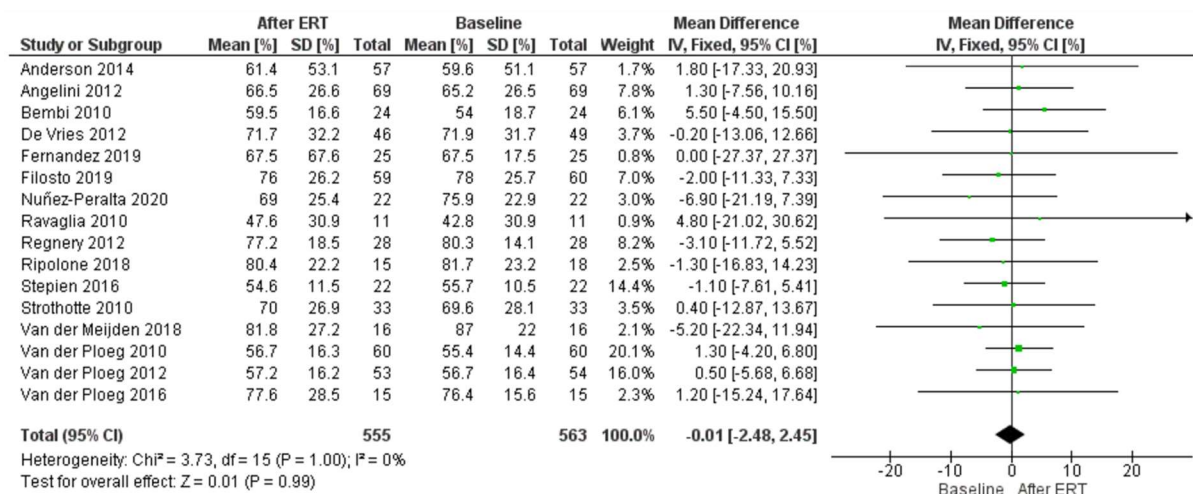
Os autores concluíram que a TRE tem eficácia na melhora da distância percorrida em pacientes com doença de Pompe de início tardio e uma tendência de aumento não significativa da força muscular, mas pouco benefício na capacidade respiratória foi observado. Essas conclusões são semelhantes às obtidas pela revisão sistemática conduzida para o presente relatório.

**Figura 12: Resultados da metanálise de TC6min da revisão sistemática de Sarah e colaboradores.**



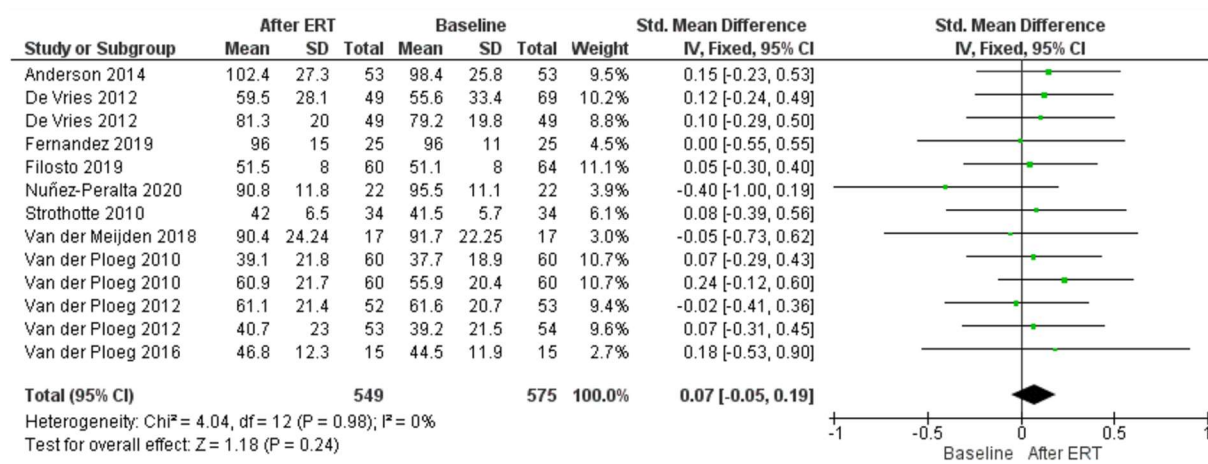
Fonte: Sarah et al, 2021.<sup>81</sup>

**Figura 13: Resultados da metanálise de CVF da revisão sistemática de Sarah e colaboradores.**



Fonte: Sarah et al, 2021.<sup>81</sup>

**Figura 14: Resultados da metanálise de força muscular da revisão sistemática de Sarah e colaboradores.**



Fonte: Sarah et al, 2021.<sup>81</sup>

### 3.3.5.3. Dornelles et al. 2021: A Systematic Review and Meta-Analysis of Enzyme Replacement Therapy in Late-Onset Pompe Disease

A questão de pesquisa dessa revisão sistemática, estruturada no formato PICO, é apresentada na Tabela 16.<sup>87</sup>

**Tabela 16: Questão de pesquisa da revisão sistemática de Dorneles e colaboradores, estruturada no formato PICO.**

<b>População (P)</b>	Pacientes com doença de Pompe de início tardio.
<b>Intervenção (I)</b>	TRE com alfa-glicosidase.
<b>Comparação (C)</b>	Placebo ou ausência de tratamento.
<b>Desfechos (O)</b>	Qualidade de vida, TC6min, CVF, <i>Walton and Gardner-Medwin Scale</i> , sobrevivência, tempo de suporte ventilatório, força muscular, qualidade do sono, transtorno de deglutição e segurança.
<b>Delineamento</b>	ECR (e suas extensões), estudos observacionais prospectivos > 5 pacientes.

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

Fonte: Elaboração própria.

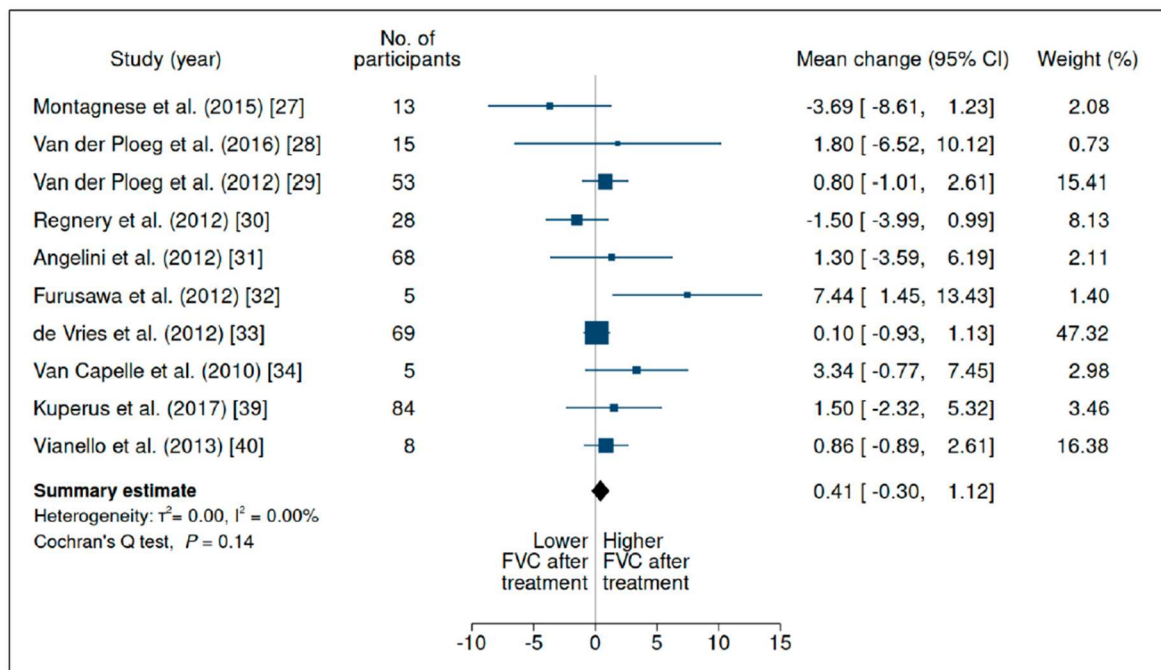
Esse estudo foi inicialmente publicado como resumo de congresso, com Junges como primeiro autor, em estudo intitulado “A meta-analysis of enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease”. O protocolo do estudo foi registrado na base PROSPERO (número de registro: 123700). A busca por estudos foi realizada nas bases de dados MEDLINE, Embase e Cochrane CENTRAL, usando estratégia ampla, com processo de seleção feito por dois investigadores independentes. As buscas foram realizadas até 30 de maio de 2020. Não está claro se a extração de dados foi realizada por dois investigadores de

forma independente. Foi realizada metanálise, utilizando modelo randômico, comparando os desfechos de interesse antes e depois do tratamento. Os desfechos contínuos foram avaliados pela diferença de médias. A qualidade da evidência foi avaliada através das ferramentas RoB 2.0 e Robins-I e a certeza da evidência foi avaliada através da ferramenta GRADE por dois investigadores de forma independente.

Em busca na literatura foram identificadas 1601 referências, das quais 22 foram incluídas na revisão sistemática, sendo um ECR - estudo LOTS,<sup>67</sup> totalizando 1284 pacientes com doença de Pompe de início tardio.

Em relação a CVF, 15 estudos reportaram esse desfecho incluindo 348 pacientes. O tempo de seguimento médio foi de 36,8 meses. Não houve diferença entre os grupos (DM 0,41; IC 95% -0,30 a 1,12) durante a realização da espirometria nas posições sentada, supina ou ortostática, conforme mostrado na Figura 15.

**Figura 15: Resultados da metanálise de capacidade vital forçada da revisão sistemática de Dornelles e colaboradores.**

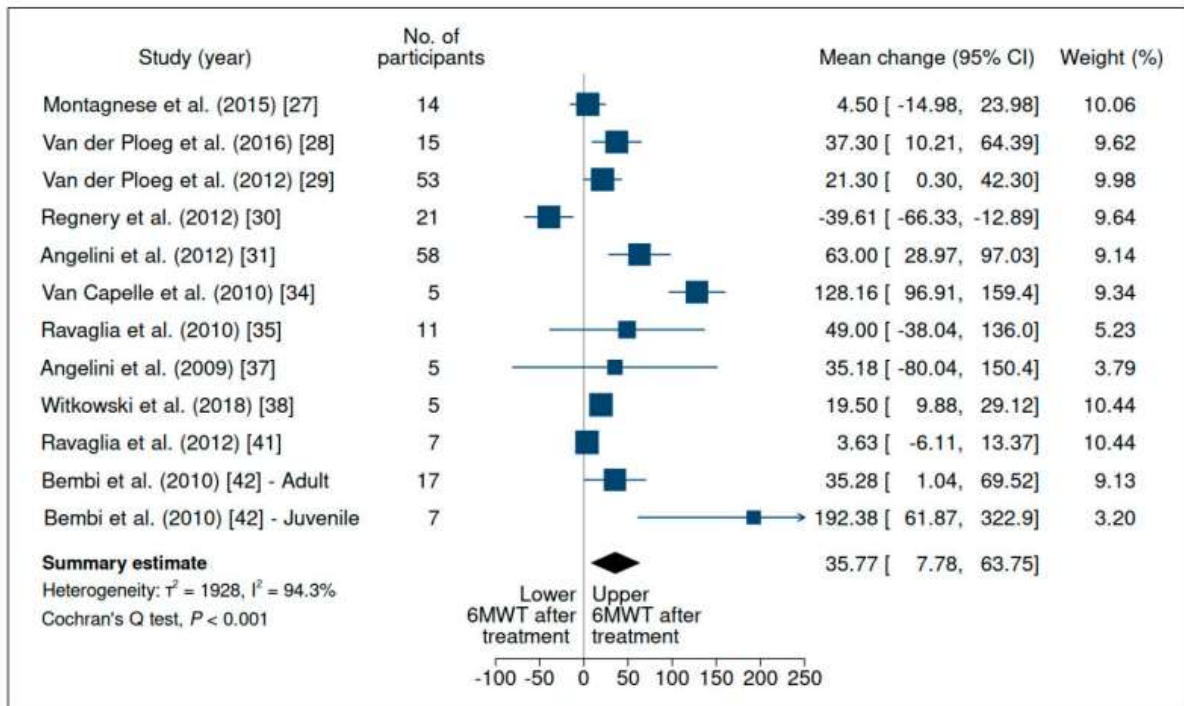


Fonte: Dornelles et al, 2021.<sup>87</sup>

Em relação ao TC6min, 14 estudos reportaram esse desfecho incluindo 348 pacientes. O tempo de seguimento médio foi de 36,8 meses. Em média, a distância percorrida aumentou 35,7 metros (IC 95% 7,78 a 63,75; p=0,0003) conforme mostrado na Figura 16.



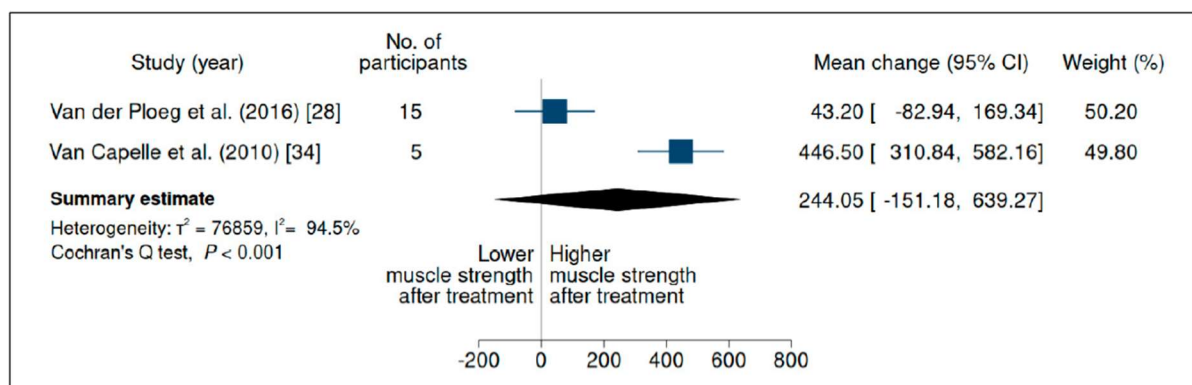
**Figura 16: Resultados da metanálise do TC6min da revisão sistemática de Dornelles e colaboradores.**



Fonte: Dornelles et al, 2021.<sup>87</sup>

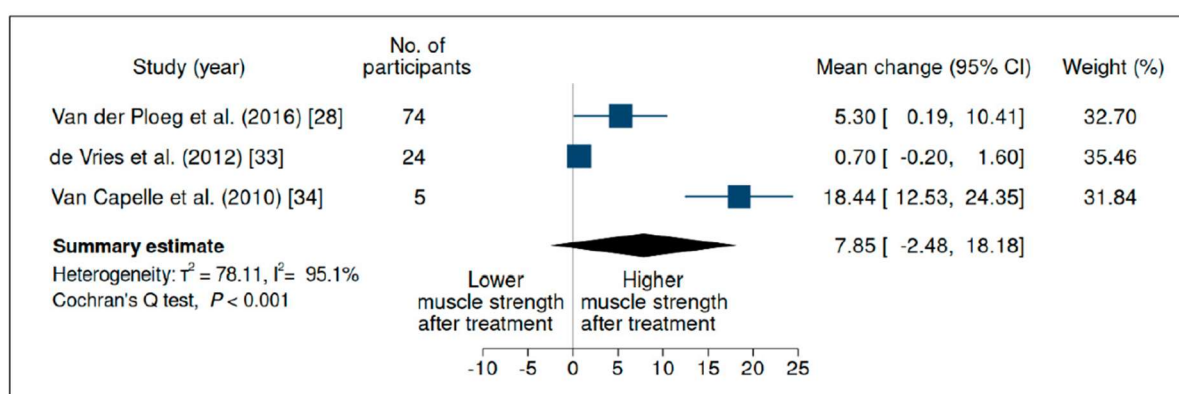
Nove estudos avaliaram a força nos membros superiores, mas utilizaram ferramentas heterogêneas. Embora vários estudos tenham realizado avaliação de força de acordo com a escala do *Medical Research Council* (MRC),<sup>40,59,84,89</sup> eles relataram diferentes métodos de cálculo, avaliaram diferentes grupos musculares e alguns não avaliaram membros superiores e inferiores separadamente, limitando a comparabilidade desse resultado. Desse modo, a força muscular foi avaliada por meio de uma metanálise em relação a duas variáveis: dinamometria manual e pelo *Quick Motor Function Test*. A dinamometria portátil foi avaliada em dois de nove estudos, sem diferenças significativas entre os grupos (DM 244,05; IC 95% -151,18 a 639,27) (Figura 17); o *Quick Motor Function Test* foi avaliado em 3 de 9 estudos, e também não apresentou diferença significativa entre os grupos (DM 7,85; C 95% -2,48 a 18,18) (Figura 18).

**Figura 17: Resultados da metanálise da dinamometria manual da revisão sistemática de Dornelles e colaboradores.**



Fonte: Dornelles et al, 2021.<sup>87</sup>

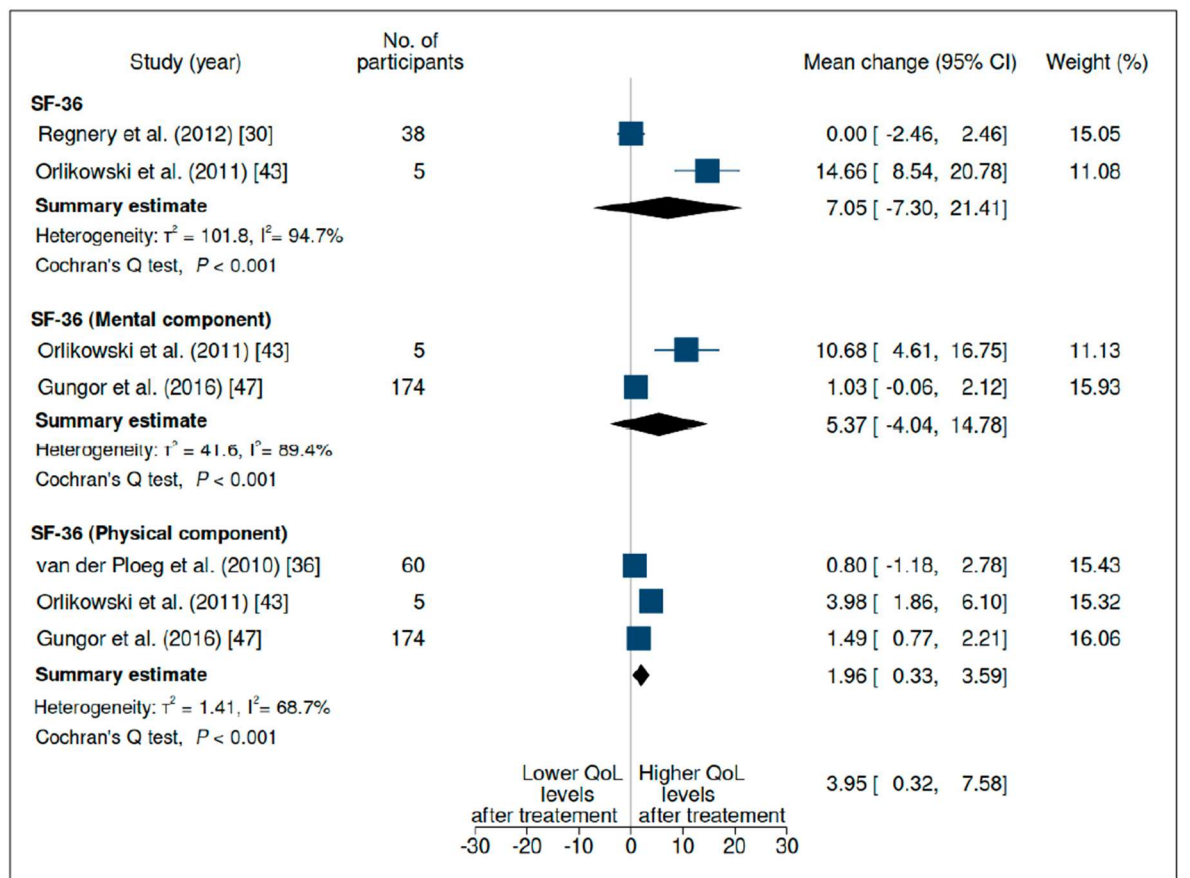
**Figura 18: Resultados da metanálise do Quick Motor Function Test da revisão sistemática de Dornelles e colaboradores.**



Fonte: Dornelles et al, 2021.<sup>87</sup>

Em relação a qualidade de vida, seis estudos reportaram esse desfecho incluindo 366 pacientes. O tempo de seguimento variou de 12 a 120 meses. Dois estudos foram excluídos da metanálise devido a dados incompletos e utilização de outra ferramenta de avaliação.<sup>71,89</sup> Não houve diferenças na qualidade de vida geral (DM 7,05; IC 95% -7,30 a 21,41) ou no componente mental avaliado pela ferramenta SF-36 (DM 5,37; IC 95% -4,04 a 14,78). No entanto, houve uma diferença no componente físico do SF-36 (DM 1,96; IC 95% 0,33a 3,59) em comparação ao grupo controle (Figura 19).

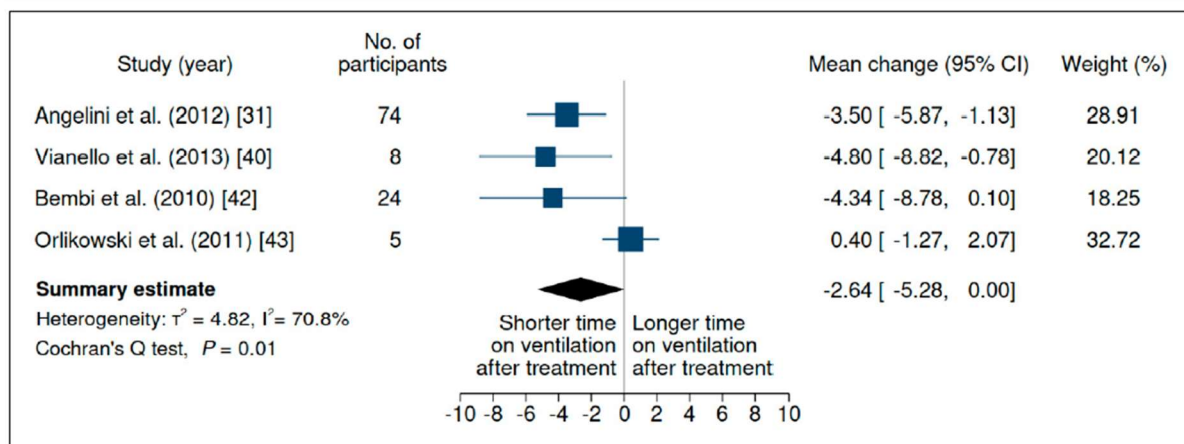
**Figura 19: Resultados da metanálise de qualidade de vida da revisão sistemática de Dornelles e colaboradores.**



Fonte: Dornelles et al, 2021.<sup>87</sup>

Seis estudos reportaram o desfecho tempo de ventilação, onde o tempo de seguimento variou de 12 a 36 meses. Dois estudos foram excluídos da metanálise devido a dados incompletos.<sup>40,59</sup> Houve evidência fraca indicando que a TRE está associada a um efeito positivo no tempo de ventilação (DM - 2,64; IC 95% ± 5,28 a 0,00) (Figura 20).

**Figura 20: Resultados da metanálise de tempo de ventilação da revisão sistemática de Dornelles e colaboradores.**



Fonte: Dornelles et al, 2021.<sup>87</sup>

Em relação ao perfil de segurança da TRE, houve aumento da incidência em relação a eventos adversos, eventos adversos graves, reações associadas à infusão e presença de anticorpos anti- $\alpha$ -glucosidase alfa, porém sem diferença em relação a mortalidade (Tabela 17).

**Tabela 17: Resultados do perfil de segurança da revisão sistemática de Dornelles e colaboradores.**

Desfecho	Estudos	Participantes	$P_Q$	$I^2$	Taxa de incidência	
					Modelo de efeito randômico	Modelo de efeito fixo
<b>Mortalidade</b>	9	675	0,66	38,9	0,44 (0,15 a 1,28)	0,56 (0,31 a 1,01)
<b>AB+</b>	7	323	<0,001	94,7	42,63 (24,07 a 75,49)	35,28 (31,41 a 39,62)
<b>EA</b>	3	139	<0,001	97,4	30,93 (2,96 a 323,51)	26,59 (21,0 a 33,67)
<b>EA grave</b>	5	367	<0,001	89,7	4,19 (0,63 a 27,69)	2,32 (1,52 a 3,57)
<b>IAR</b>	4	43	<0,001	97,2	3,03 (0,03 a 305,58)	23,71(16,26 a 34,58)
<b>Pacientes com IAR</b>	7	274	<0,001	94,1	6,58 (1,67 a 25,93)	6,69 (5,20 a 8,60)

AB+: presença de anticorpos  $\alpha$ -glucosidase; EA: evento adverso;  $I^2$ : é a fração da variância que se deve à heterogeneidade estatística e não ao acaso; IAR: reação associada à infusão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%;  $P_Q$ : denota o valor p para o teste Q de Cochran.

Fonte: adaptado de Dornelles et al, 2021.<sup>87</sup>

Em conclusão, TRE com  $\alpha$ -glucosidase aumenta efetivamente a distância alcançada no TC6min, melhora o componente físico da qualidade de vida e pode diminuir o tempo de ventilação em pacientes tratados. A estabilização da capacidade funcional, medida pela CVF, não foi confirmada. O tratamento é seguro na população estudada, geralmente com eventos adversos leves.

3.3.5.4. Toscano et al. 2013: Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review

A questão de pesquisa dessa revisão sistemática, estruturada no formato PICO, é apresentada na Tabela 18.<sup>88</sup>

**Tabela 18: Questão de pesquisa da revisão sistemática de Toscano e colaboradores, estruturada no formato PICO.**

<b>População (P)</b>	Pacientes com doença de Pompe de início tardio.
<b>Intervenção (I)</b>	TRE com alfa-glicosidase.
<b>Comparação (C)</b>	Placebo ou ausência de tratamento.
<b>Desfechos (O)</b>	Creatina quinase, TC6min, condição ambulatorial, CVF, necessidade de suporte ventilatório, qualidade de vida, eventos adversos.
<b>Delineamento</b>	Ensaio clínico, estudos observacionais, estudos observacionais e estudos de casos.

CVF: capacidade vital forçada; TC6min: teste de caminhada de 6 minutos; TRE: terapia de reposição enzimática.

Fonte: Elaboração própria.

A busca por estudos foi realizada nas bases de dados MEDLINE e EMBASE, usando estratégia ampla, com processo de seleção feito por dois investigadores independentes. Também foram revisadas as listas de referências dos estudos identificados. As buscas foram realizadas até nove de janeiro de 2012. Os resultados foram descritos qualitativamente e a qualidade da evidência não foi avaliada ou contextualizada.

Em busca na literatura foram identificadas 369 referências, das quais 21 estudos, apenas um ECR - estudo LOTS, foram incluídos na revisão sistemática, totalizando 368 pacientes com doença de Pompe de início tardio. As características estão sumarizadas na Tabela 19.

**Tabela 19: Características dos pacientes incluídos na revisão sistemática de Toscano e colaboradores.**

<b>Características</b>	<b>n (%)</b>
<b>Sexo masculino <sup>a</sup></b>	185 (52)
<b>Idade no início do tratamento (anos) <sup>b</sup></b>	
< 8	3 (1)
8 – 7	24 (9)
18 – 39	65 (26)
40 – 59	111 (44)
≥ 60	51 (20)
<b>Duração do tratamento (meses) <sup>c</sup></b>	
< 12	13 (4)
12 – 23	177 (52)
24 - 35	32 (9)
≥ 36	118 (35)

<sup>a</sup> Dados sobre sexo não estavam disponíveis para 15 pacientes. <sup>b</sup> Os dados individuais sobre a idade no início do tratamento não estavam disponíveis para 114 pacientes. <sup>c</sup> Os dados sobre a duração do tratamento não estavam disponíveis para 28 pacientes, e 49 pacientes foram relatados duas vezes em pontos de tempo diferentes.

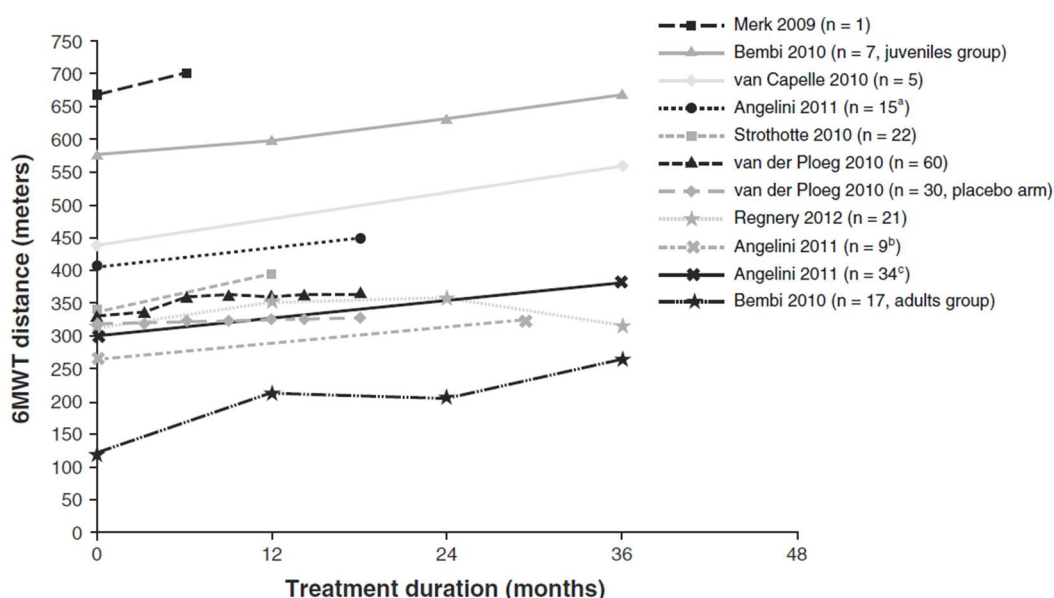
Fonte: adaptado de Toscano e Schoser, 2013.<sup>88</sup>

Em relação a creatina quinase, 86,7% (91/105) dos pacientes apresentavam níveis basais de elevados de creatina quinase. Os dados sobre as alterações nos níveis de creatina quinase durante a TRE estavam disponíveis para 138 pacientes individuais de oito estudos.<sup>83,84,89-94</sup> Entre esses pacientes, os níveis de creatina quinase diminuíram em 69,6%, estabilizaram em 10,9% e aumentaram, em relação à linha de base, em 19,6% dos pacientes. Regnery e colaboradores<sup>59</sup> apresentaram resultados após 36 meses de tratamento para a mesma coorte de pacientes inicialmente relatada por Strothotte e colaboradores.<sup>89</sup> Embora Regnery e colaboradores<sup>59</sup> não citaram os níveis de creatina quinase de cada paciente, eles relataram uma redução média significativa de 8,8% da linha de base.

Em relação ao TC6 min, o ECR realizado por van der Ploeg e colaboradores<sup>67</sup> relatou uma diminuição de três metros ao longo de 78 semanas no grupo placebo indicando uma progressão da doença em pacientes não tratados. Adicionalmente, os dados do TC6min estavam disponíveis para 122 pacientes tratados em sete estudos.<sup>38,59,64,89,90,93,95</sup> Destes, 77,9% melhoraram, 8,2% estabilizaram e 13,9% diminuíram a capacidade funcional. A melhora na distância percorrida variou de 10 a 149 metros, e a maioria dos pacientes apresentaram uma melhora no TC6min à medida que o tratamento continuou após o primeiro ano. No entanto, os dados analisados não mostraram correlação clara entre uma maior duração do tratamento e melhoras adicionais na capacidade funcional (Figura 21).

Embora o estudo não tenha avaliado os mesmos pacientes em momentos diferentes, a análise sugere que a duração mais longa do tratamento não melhorou o TC6min naqueles pacientes que diminuíram durante os primeiros 12-23 meses de tratamento (14,3% diminuíram nos primeiros 12-23 meses versus 16,7% em > 36 meses). Além disso, em um estudo comparando diferentes pontos de tempo, os resultados médios do tratamento de 36 meses em 38 pacientes revelaram alguma deterioração da função motora após dois anos (a distância média do TC6min diminuiu de 356,4 metros em 24 meses para 325,6 metros em 36 meses).<sup>59</sup>

**Figura 21: Mudança na capacidade funcional durante o TRE avaliado pelo TC6min.**



<sup>a</sup> Duração da TRE de 12 a 23 meses. <sup>b</sup> Duração da TRE de 24–35 meses. <sup>c</sup> TRE duração de 36 meses.  
Fonte: Toscano e Schoser, 2013.<sup>88</sup>

Quando avaliado a condição ambulatorial, 115 pacientes tratados foram relatados como tendo um estado ambulatorial basal prejudicado; desses pacientes, 1,7% estavam acamados, 25,2% usavam cadeira de rodas, 70,4% tinham dificuldade de locomoção necessitando de auxílio ou usando auxílio para locomoção e 2,6% apresentavam dificuldade de locomoção. Embora a maioria dos estudos não levasse em consideração as mudanças na condição ambulatorial desde o início, uma melhora ambulatorial foi relatada em sete pacientes (6,1%).<sup>56,84,90,92,93</sup> Entre as melhoras relatadas, um paciente acamado conseguiu sentar-se em uma cadeira de rodas,<sup>56</sup> três pacientes em cadeira de rodas conseguiram caminhar curtas distâncias<sup>56,90,92</sup> e um paciente em cadeira de rodas abandonou o seu uso.<sup>96</sup>

Em relação a necessidade de suporte ventilatório, dados de 66 pacientes em sete estudos estavam disponíveis.<sup>38,56,59,83,90,93,97</sup> Desses pacientes, a TRE resultou em uma melhora em 59,1% dos pacientes, com 36,4% dos pacientes atingindo a estabilização e apenas 4,5% diminuindo. Entre os pacientes que receberam ventilação não invasiva, 64,1% melhoraram, 32,1% estabilizaram e 3,8% diminuíram, e entre os pacientes que estavam recebendo suporte ventilatório invasivo, 38,5% melhoraram, 53,8% estabilizaram e 7,7% diminuíram. Em geral, sete dos 28 pacientes necessitaram de ventilação não invasiva com duração média de  $10,29 \pm 1,28$  horas e seis dos 28 pacientes necessitaram de ventilação invasiva de 24 horas; nenhuma redução no número de horas de ventilação foi observada durante 36 meses de TRE.<sup>59</sup> As melhoras mais significativas incluíram três pacientes que se recuperaram da traqueostomia<sup>90</sup> e oito pacientes (incluindo uma adolescente traqueostomizada) que conseguiu interromper completamente o suporte ventilatório.<sup>38,90</sup> Além disso, na coorte de pacientes estudada por Angelini e colaboradores,<sup>38</sup> 21 pacientes apresentaram redução significativa de 3,5 horas/ dia de suporte ventilatório.

Já o desfecho qualidade de vida foi avaliado em nove estudos (176 pacientes tratados).<sup>56,59,64,67,89,93-95,97</sup> No geral, 144 pacientes (81,8%) tiveram escores de qualidade de vida abaixo das normas da população geral no início do estudo. O questionário SF-36 foi usado para avaliar 156 pacientes com doença de Pompe de início tardio que receberam tratamento com alfa - alglucosidase. Treze pacientes (8,3%) relataram uma melhora geral nos escores de qualidade de vida: três (23,1%) relataram melhoras nos escores dos componentes mentais e físicos, enquanto um (7,7%) relatou melhora apenas no escore do componente físico, dois (15,4%) apresentaram melhora escores do componente mental, e três (23,1%) relataram melhora da dor corporal. Em relação aos quatro pacientes restantes, não havia detalhes sobre qual das pontuações dos componentes melhoraram especificamente. Regnery e colaboradores relataram que as pontuações médias do SF-36 permaneceram inalteradas após 36 meses de tratamento.<sup>59</sup>

Treze estudos (303 pacientes) incluíram informações sobre a segurança da alfa-alglucosidase.<sup>38,56,59,64,67,83,89,90,94-96,98,99</sup> Eventos adversos foram relatados em 38 pacientes; destes, a maioria dos acontecimentos (34 doentes) foram de gravidade leve a moderada e incluíram reações relacionadas com a perfusão à alfa-alglucosidase. Eventos adversos graves ou severos foram relatados em apenas quatro pacientes. Estes consistiram de uma hemorragia traqueal fatal;<sup>52</sup> um caso de enfisema grave e pneumotórax durante o



tratamento;<sup>83</sup> um caso de pneumotórax, que levou à traqueostomia do paciente;<sup>90</sup> e um caso com edema severo de língua.<sup>67</sup> Dados sobre o desenvolvimento de anticorpos para alfa-*glucosidase* (títulos de imunoglobulina (IgG e IgE) estavam disponíveis para 128 pacientes.<sup>38,56,59,64,67,83,98,100</sup> Entre 121 desses pacientes que converteram para títulos de IgG baixos, três tiveram reações anafiláticas e dois desenvolveram anticorpos IgE para alfa-*glucosidase*.<sup>67</sup> O impacto dos anticorpos IgG nos resultados clínicos não foi estudado; no entanto, Regnery e colaboradores<sup>59</sup> relataram uma paciente adulta do sexo feminino que desenvolveu títulos de anticorpos IgG de até 1: 819.000 levando a um declínio em seu estado neuromuscular e subsequente descontinuação da TRE.

Em conclusão, os resultados do estudo indicam que o tratamento com alfa-*glucosidase* oferece uma terapia eficaz, segura e bem tolerada que atenua a progressão clínica na maioria dos pacientes com doença de Pompe de início tardio.

### **3.3.6. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas**

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR-2, e é apresentada na Tabela 20.<sup>31</sup> Por não haver ainda tradução do instrumento para o português, as questões são apresentadas em inglês conforme versão original. Diferentemente do AMSTAR-1, nessa versão não é atribuído um escore geral, mas sim a apreciação qualitativa dos domínios.

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

Questão	Schoser et al., 2017	Sarah et al., 2021	Dornelles et al., 2021	Toscano et al., 2013
1. <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	Sim	Sim	Sim	Sim
2. <i>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?</i>	Não <sup>a</sup>	Sim	Sim	Não <sup>a</sup>
3. <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	Sim	Sim	Sim	Sim
4. <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Sim	Sim	Sim	Não
5. <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	Sim	Sim	Sim	Sim
6. <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	Não <sup>b</sup>	Não <sup>b</sup>	Não <sup>b</sup>	Não <sup>b</sup>
7. <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	Não	Não	Não	Não
8. <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Sim	Sim	Sim	Sim
9. <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Não	Não	Sim	Não
10. <i>Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</i>	Não	Não	Não	Não
11. <i>If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	Sim	Sim	Sim	Não conduzida metanálise
12. <i>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?</i>	Não	Não	Não	Não conduzida metanálise
13. <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</i>	Não	Não	Não	Não
14. <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	Não	Não	Sim	Não
15. <i>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?</i>	Não	Não	Não	Não conduzida metanálise
16. <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	Sim	Sim	Sim	Sim

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

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

Fonte: elaboração própria.

### **3.4. Considerações sobre a revisão sistemática da literatura**

A presente revisão sistemática incluiu 33 estudos reportados em 38 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 79% de mortalidade inferior em comparação a pacientes não tratados, conforme metanálise envolvendo seis estudos. Em termos absolutos, essa redução repercutiu em uma redução de mais de 25% na mortalidade desses pacientes ao longo do período de observação. Sumarizando os dados de estudos não comparados, com tempo de seguimento variando de 3 a 9 anos, a taxa bruta de mortalidade foi de 6,57% entre pacientes tratados com alfa-*glucosidase*, que pode ser considerada baixa para os padrões da doença.

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.<sup>101</sup>

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 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.<sup>44,49,67,68</sup> 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.<sup>9,47</sup> 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.

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. Foram identificadas revisões sistemáticas 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* para desfechos de altíssima relevância clínica como mortalidade.

## 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 21.

**Tabela 21: 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.<sup>24</sup>
- Modelo 2 (suplementar): modelo de custo-utilidade, baseado no modelo originalmente apresentado por Kanters et al. 2017.<sup>102</sup>

### 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*.<sup>24</sup>

#### 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.<sup>103</sup>

Na Tabela 22 são apresentados os resultados comparando os modelos original e replicado, sem atualização dos dados de custos, justamente para permitir uma comparabilidade entre os dois modelos. Os resultados mais críticos, em relação à efetividade incremental e à razão de custo efetividade incremental são semelhantes. 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-*alglicosidase*, implicando em uma redução do custo de TRE na ordem de 10%, com a RCEI sendo reduzida consequentemente em 10%.

**Tabela 22: 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>alglicosidase</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>alglicosidase</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).<sup>104,105</sup> 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. Foram aplicadas correção de meio de ciclo conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.<sup>106</sup> 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 2021.

O modelo consiste em três estados de saúde:

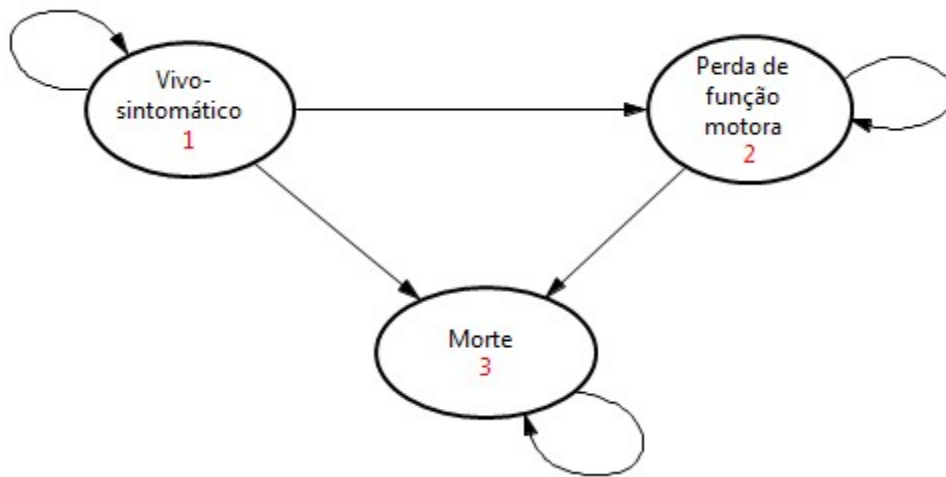
- Vivo – sintomático (estado 1): paciente livre de ventilação e livre de uso de cadeira de rodas;
- Perda de função motora (estado 2): paciente em uso de cadeira de rodas e/ou ventilação mecânica (invasiva ou não);
- Morte (estado 3).

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 22; na Figura 23, é apresentada a estrutura do modelo conforme programação em TreeAge; e na Tabela 23 são resumidas as principais características do modelo.

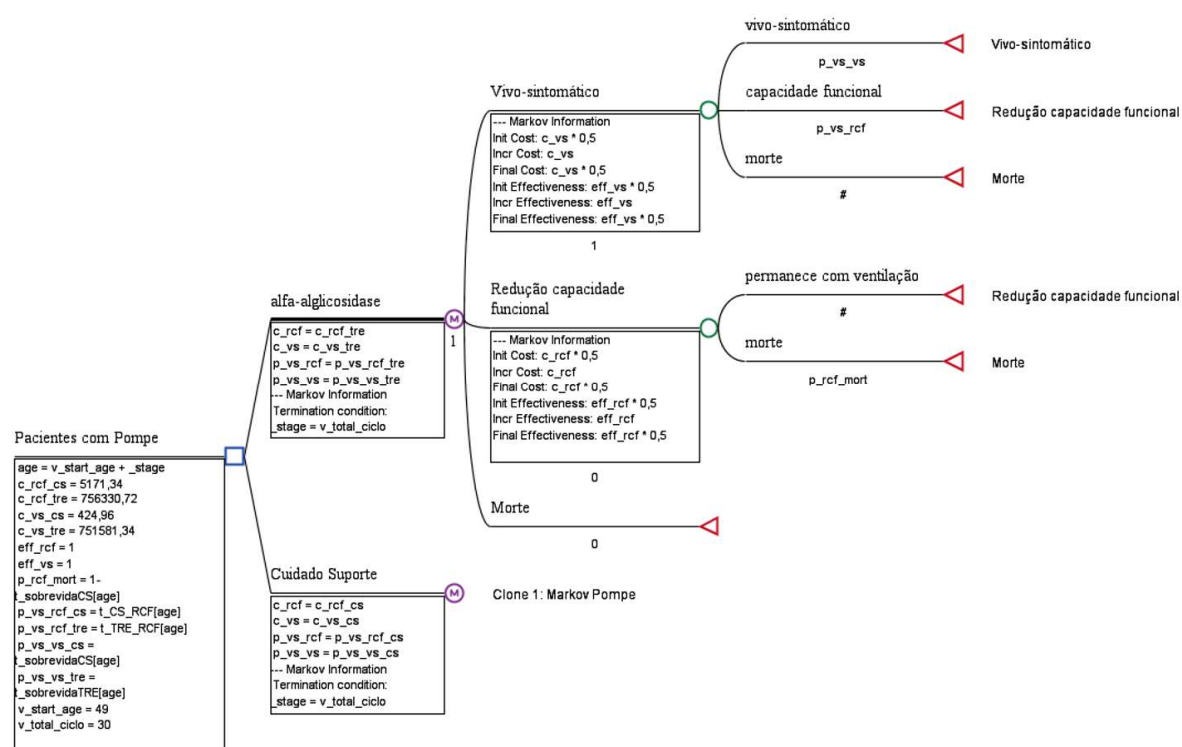
**Figura 22: Estrutura do modelo.**



Fonte: Relatório CONITEC.<sup>24</sup>



Figura 23: Estrutura do modelo em TreeAge.



Fonte: Elaboração própria

Tabela 23: 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-glicosidase.	---
Comparadores	Cuidado usual, ausência de tratamento específico.	---
Cálculo das estimativas	Modelo de Markov. Modelagem em TreeAge Pro 2021	---
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

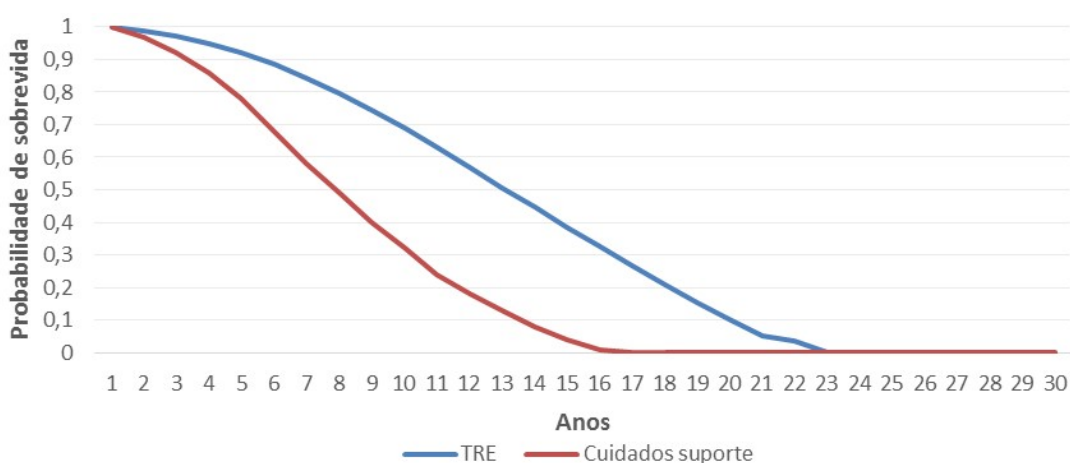
Foram considerados os mesmos parâmetros do modelo original realizado, com o caso base consistindo em população adulta, com idade de 49 anos e peso de 65,8kg.

##### 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.<sup>102</sup> 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.<sup>9</sup> A partir dos dados de Kanters e colaboradores foi realizado uma estimação paramétrica por distribuição de Weibull.

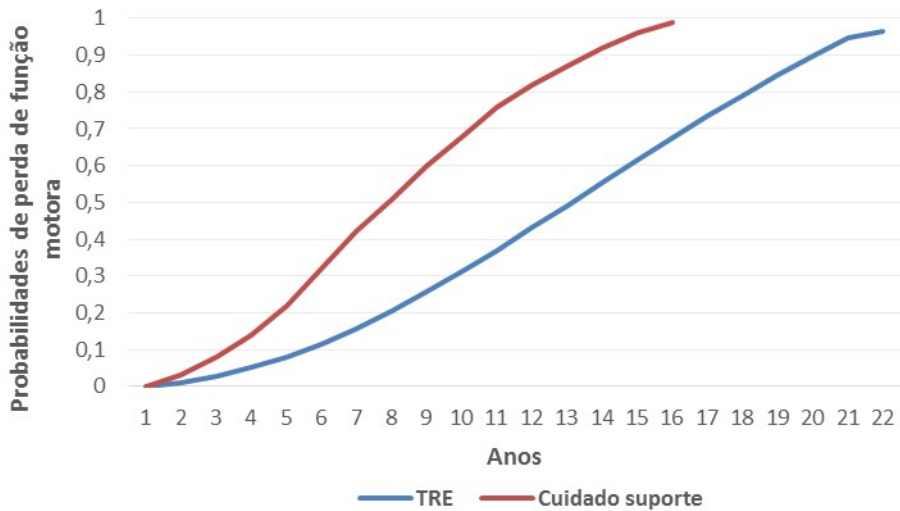
As curvas de sobrevida projetadas para os grupos tratado e não tratado estão apresentadas na Figura 24. As curvas de perda de função motora representada pelo uso de ventilação mecânica e cadeira de rodas para o tratamento com TRE e cuidados de suporte estão apresentadas na Figura 25.

**Figura 24: 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.<sup>24</sup>

**Figura 25: 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.<sup>24</sup>

Com base nas curvas apresentadas, os dados foram extraídos utilizando o software WebPlotDigitizer, estando os valores apresentados na Tabela 24. Digno de nota, a diferença de sobrevida a favor da TRE parece estar subestimada, haja vista a magnitude de efeito observada na metanálise de Schoser e colaboradores.<sup>21</sup>

**Tabela 24: 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 03 de dezembro de 2021 (SIGTAP referente a dezembro de 2021, e valor de autorização de internação hospitalar [AIH] referente ao valor médio de janeiro a setembro de 2021).

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 25.

**Tabela 25: 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>				
<b>Vivo sintomático</b>	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
			<b>Custo vivo sintomático</b>	<b>R\$ 424,96</b>
<b>Ventilação</b>	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 (Janeiro a setembro de 2021)	R\$ 2.028,98	1	R\$ 2.028,98
			<b>Custo ventilação</b>	<b>R\$ 3.628,58</b>
<b>Perda de Função motora</b>	03.02.05.002-7 Atendimento fisioterapêutico nas alterações motoras	R\$ 4,67	240	R\$ 1.120,80
			<b>Custo perda função motora</b>	<b>R\$ 1.120,80</b>
<i>Terapia de reposição enzimática</i>				
<b>Medicamento</b>	Alfa- <i>glucosidase</i> 20mg/kg	R\$ 1.070,00	702	R\$ 751.140,00
<b>Infusão</b>	03.01.10.001-2 Administração de medicamentos na atenção especializada	R\$ 0,63	26	R\$ 16,38
			<b>Custo terapia de reposição enzimática</b>	<b>R\$ 751.156,38</b>

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

Os parâmetros do modelo, seguindo a estrutura apresentada na Figura 23, são apresentados na Tabela 26.

**Tabela 26: 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\$ 5.174,34
c_rcf_tre	Custos da perda de função motora em pacientes tratados com TRE	R\$ 756.330,72
c_vs_cs	Custos dos cuidados de suporte sem TRE	R\$ 424,96
c_vs_tre	Custos dos cuidados de suporte e TRE	R\$ 751.581,34
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 Principais

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\$ 7.140.187, resultando em uma RCEI de R\$ 3.678.296 / AVG. Os parâmetros estão apresentados na Tabela 27.

**Tabela 27: Análise de custo-efetividade da alfa-amilase comparada aos cuidados de suporte na doença de Pompe de início tardio.**

Estratégia	Custos	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Cuidados usuais	R\$ 13.097,45		7,567		
TRE	R\$ 7.564.425	R\$ 7.140.187	9,508	1,941	R\$ 3.678.296 / AVG

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

#### 4.2.8. Análise de sensibilidade

Realizamos análise de sensibilidade univariada considerando:

- Aplicação de taxa de desconto de 5% para custos e para efetividade;
- Custo de alfa-amilase com incidência de imposto (ICMS 18%).

Com a aplicação da taxa de desconto de 5%, temos uma efetividade incremental de 1,231 anos de vida ganhos, a um custo incremental de R\$ 5.629.764, resultando em uma RCEI de R\$ 4.572.309 / AVG.

Considerando ICMS de 18%, o custo da ampola de alfa- $\alpha$ -glicosidase será de R\$ 1.304,88 [R\$ 1.070,00 / (1-0,18)], resultando em um custo anual de tratamento da ordem de R\$ 916.042,14. Nesse cenário, o custo incremental será de R\$ 8.707.882, frente à manutenção do benefício incremental de 1,941, resultando em uma RCEI de R\$ 4.485.900/AVG.

### **4.3. Modelo 2 (análise suplementar)**

Para essa análise realizamos análises de custo-efetividade e custo-utilidade, seguindo os pressupostos indicados pela diretriz de avaliações econômicas do Ministério da Saúde.<sup>106</sup> O modelo foi baseado parcialmente na estrutura e em parâmetros da análise de custo-efetividade realizada por Kanters et al. 2017.<sup>102</sup> Uma vez que a publicação não apresenta dados completos para sua replicação, adaptações fizeram-se necessárias para cumprir os objetivos. Em especial, o modelo original utilizava microssimulação ('patient-level simulation model'), não estando disponíveis equações necessárias para as simulações individuais; na adaptação transpomos para um modelo de estados transacionais de Markov, mantendo parâmetros e preceitos do modelo original sempre que adequado.

#### **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- $\alpha$ -glicosidase. A dose utilizada foi correspondente à dose de bula, de 20 mg/kg, correspondentes a 27 ampolas de alfa- $\alpha$ -glicosidase 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*), com censura aos 100 anos. 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 2021.

Três estados de saúde foram considerados para as transições:

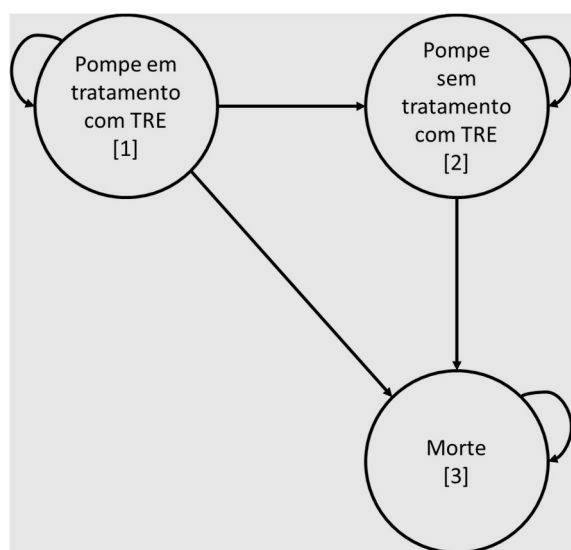
- [1] Pompe em tratamento com terapia de reposição enzimática;
- [2] Pompe sem tratamento com terapia de reposição enzimática;
- [3] morte.

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 26. As características do modelo são apresentadas na Tabela 28.



**Figura 26: Estrutura do modelo 2 (análise suplementar).**



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

**Tabela 28: Principais características do modelo 2 (análise suplementar).**

Característica	Definição	Considerações / análises de sensibilidade
Tipo de avaliação econômica	Modelo de Markov para análises de custo-efetividade e 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. <sup>9</sup>
Intervenção	TRE com alfa-glicosidase.	---
Comparadores	Cuidado usual, ausência de tratamento específico	---
Cálculo das estimativas	Modelo de Markov. Modelagem em TreeAge Pro 2021	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.<sup>9</sup> 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.<sup>104</sup> 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 2020. 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.<sup>9</sup> Nesse estudo, houve taxa de mortalidade de 35,4% em um tempo mediano de quatro anos nos pacientes que nunca utilizaram TRE (idade mediana de início de acompanhamento de 51 anos), correspondendo a aproximadamente 10,35% ao ano. Para a população geral brasileira, de mesma idade, o risco de morte em quatro anos é de 2,32% (correspondendo a 0,59% ao ano). Assim, consideramos a probabilidade anual de morte de um paciente adulto com doença de Pompe tendo uma probabilidade de 17,69 vezes a probabilidade de um adulto da população geral nessa faixa etária morrer (*odds* de 19,61). Com esse *odds*, estimamos a mortalidade para a população geral com doença de Pompe.

Para a estimativa de efeito da TRE, utilizamos a estimativa de Schoser e colaboradores, obtida a partir de metanálise bayesiana combinando seis estudos.<sup>21</sup> Essa

estimativa gerou uma redução de risco de 79% (HR 0,21; IC95% 0,11 a 0,41), sendo utilizada para estimar a mortalidade em uso de TRE.

As probabilidades de mortalidade, ano a ano, são apresentadas na Tabela 29.

**Tabela 29: Probabilidades anuais de mortalidade para a população geral brasileira e pacientes com doença de Pompe, com e sem terapia de reposição enzimática (modelo 2).**

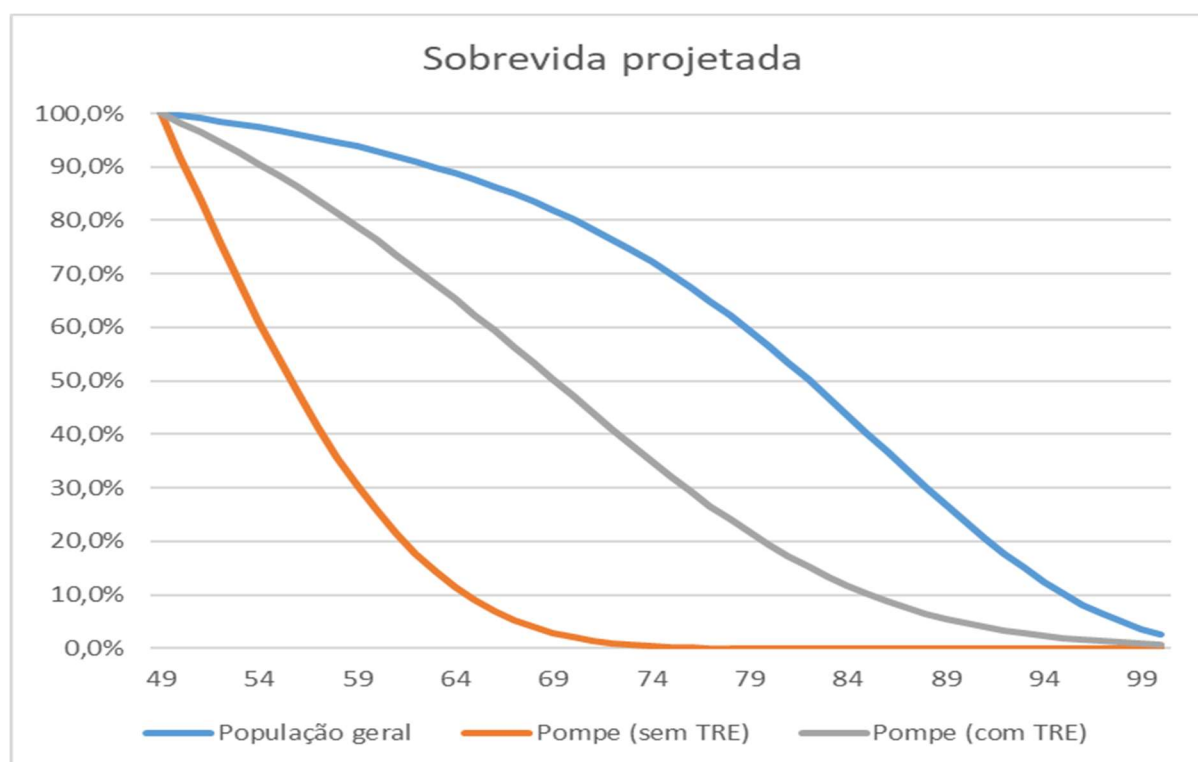
Idade	População geral (Brasil)	Pompe (sem TRE)	Pompe (com TRE)
49	0,45%	8,16%	1,71%
50	0,49%	8,73%	1,83%
51	0,52%	9,35%	1,96%
52	0,56%	9,99%	2,10%
53	0,61%	10,67%	2,24%
54	0,65%	11,38%	2,39%
55	0,70%	12,13%	2,55%
56	0,75%	12,94%	2,72%
57	0,81%	13,78%	2,89%
58	0,87%	14,65%	3,08%
59	0,93%	15,57%	3,27%
60	1,00%	16,54%	3,47%
61	1,08%	17,59%	3,69%
62	1,16%	18,72%	3,93%
63	1,25%	19,95%	4,19%
64	1,36%	21,26%	4,46%
65	1,47%	22,63%	4,75%
66	1,59%	24,08%	5,06%
67	1,73%	25,66%	5,39%
68	1,89%	27,39%	5,75%
69	2,06%	29,23%	6,14%
70	2,25%	31,13%	6,54%
71	2,46%	33,06%	6,94%
72	2,68%	35,07%	7,36%
73	2,93%	37,16%	7,80%
74	3,20%	39,30%	8,25%
75	3,49%	41,46%	8,71%
76	3,80%	43,63%	9,16%
77	4,14%	45,84%	9,63%
78	4,51%	48,10%	10,10%
79	4,92%	50,38%	10,58%
80	5,45%	53,04%	11,14%
81	5,95%	55,35%	11,62%
82	6,49%	57,65%	12,11%

<b>83</b>	7,08%	59,92%	12,58%
<b>84</b>	7,73%	62,15%	13,05%
<b>85</b>	8,43%	64,34%	13,51%
<b>86</b>	9,19%	66,48%	13,96%
<b>87</b>	10,01%	68,56%	14,40%
<b>88</b>	10,90%	70,58%	14,82%
<b>89</b>	11,87%	72,54%	15,23%
<b>90</b>	12,93%	74,44%	15,63%
<b>91</b>	14,08%	76,27%	16,02%
<b>92</b>	15,34%	78,04%	16,39%
<b>93</b>	16,71%	79,73%	16,74%
<b>94</b>	18,20%	81,35%	17,08%
<b>95</b>	19,82%	82,90%	17,41%
<b>96</b>	21,60%	84,38%	17,72%
<b>97</b>	23,54%	85,79%	18,02%
<b>98</b>	25,65%	87,12%	18,30%
<b>99</b>	27,96%	88,39%	18,56%
<b>100</b>	100,00%	100,00%	100,00%

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

Na Figura 27 apresentamos as curvas de mortalidade projetadas para as populações de interesse. A expectativa de vida (baseada na sobrevivência mediana), de um indivíduo com 49 anos na população geral é de 82 anos, já com a doença de Pompe, sem tratamento com TRE é de 55 anos. Na vigência de tratamento com TRE a estimativa é de 69.

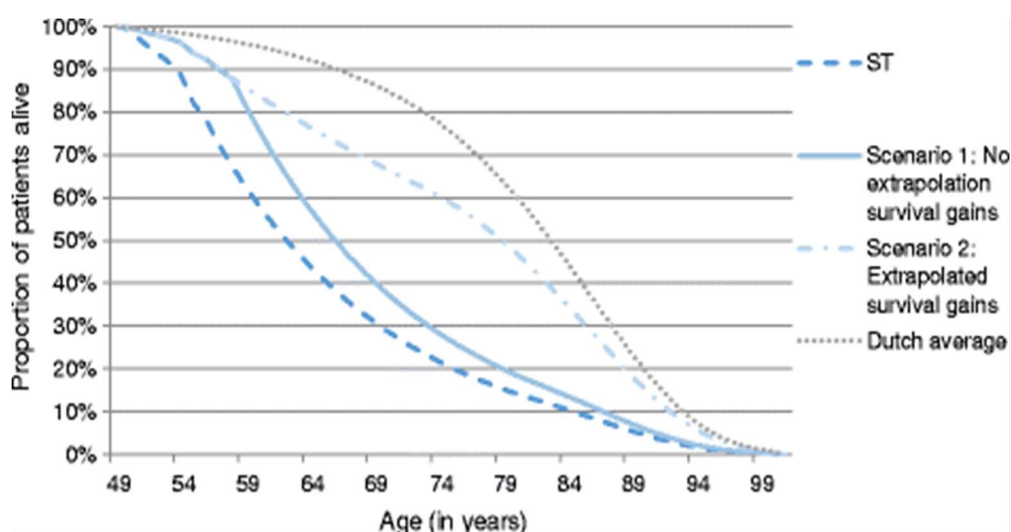
**Figura 27: Sobrevida estimada pelo modelo 2 para o caso base.**



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

Na Figura 28 apresentamos as projeções de sobrevida para as populações apresentadas por Kanters et al. 2017 no modelo original.<sup>102</sup> 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 no modelo de Kanters e colaboradores, foi considerada apenas a subamostra de pacientes holandeses, e o uso de dados mais abrangentes, conforme estimativa de Schoser e colaboradores, permite maior precisão e extrapolação dos resultados.<sup>21,102</sup> 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 28: Sobrevida, de acordo com o modelo de Kanters e colaboradores.



Considerado apenas o cenário base com extrapolação dos ganhos de sobrevida (*scenario 2*)  
Fonte: adaptado de Kanters 2017.<sup>102</sup>

#### 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 mediano de seis anos.<sup>9</sup> Dos 19 pacientes, dez descontinuaram por eventos adversos/reações alérgicas, quatro devido a ineficácia do tratamento, dois devido a gestação e três por razões desconhecidas. A mediana para interrupção foi de 1,4 anos. Considerando o seguimento mediano de seis 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%

#### 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.<sup>102</sup> Esses valores foram derivados de valores de utilidade da amostra de pacientes holandeses da coorte de Gungor et al 2013.<sup>9</sup> 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. Devido a incertezas relacionadas à utilidade em nosso contexto, a análise de custo-efetividade avaliada por anos de vida ganhos foi considerada a análise primária, enquanto que a análise de custo-utilidade foi considerada como secundária nesse dossiê.

O sumário dos parâmetros é apresentado na Tabela 30.

**Tabela 30: Sumário dos parâmetros clínicos do modelo 2.**

Parâmetro	Valor principal	Referência
<b>Mortalidade Pompe, sem TRE</b>	<i>Odds</i> (chances) de mortalidade da população geral multiplicado por 19,61	IBGE <sup>107</sup> Gungor 2013 <sup>9</sup>
<b>Redução de mortalidade com TRE</b>	HR: 0,21 (IC 95% 0,11 a 0,41)	Schoer 2017 <sup>21</sup>
<b>Utilidade: Pompe sem TRE</b>	0,42	Kanters 2017 <sup>102</sup>
<b>Incremento utilidade com TRE</b>	0,028 (IC 95% de 0,007 a 0,049)	Kanters 2017 <sup>102</sup>
<b>Taxa de descontinuação</b>	Primeiro ano: 3,35% Segundo ano: 1,96% A partir do terceiro ano: 1,03%	Gungor 2013 <sup>9</sup>

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; HR: *hazard ratio*; IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 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\$ 751.156,38, sendo referente a 702 frascos-ampolas de alfa-glicosidase ao custo de R\$ 1.070,00, e 26 infusões ao custo de R\$ 0,63.
- Para acompanhamento, uma vez que na coorte de Gungor et al 2013, 40% utilizavam suporte ventilatório. Na Tabela 25, há o descritivo de custos para o acompanhamento de pacientes de acordo com o estado funcional. Consideramos

que 60% teriam 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\$ 5.174,34. Assim, a média ponderada do acompanhamento anual de um paciente foi estimado em R\$ 2.997,08.

- Consideramos custos de final de vida, como sendo o equivalente a uma hospitalização, no valor total de R\$ 2.028,98, tendo por base o valor médio de AIH no período de janeiro a setembro de 2021.
- 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 dezembro de 2021. No ensaio clínico de van der Ploeg et al. 2010,<sup>67</sup> 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 31. Fontes e composição detalhada do cálculo estão apresentadas na Tabela 25. Mesmos parâmetros de custeio foram utilizados para permitir consistência.

**Tabela 31: Sumário dos parâmetros de custo do modelo 2.**

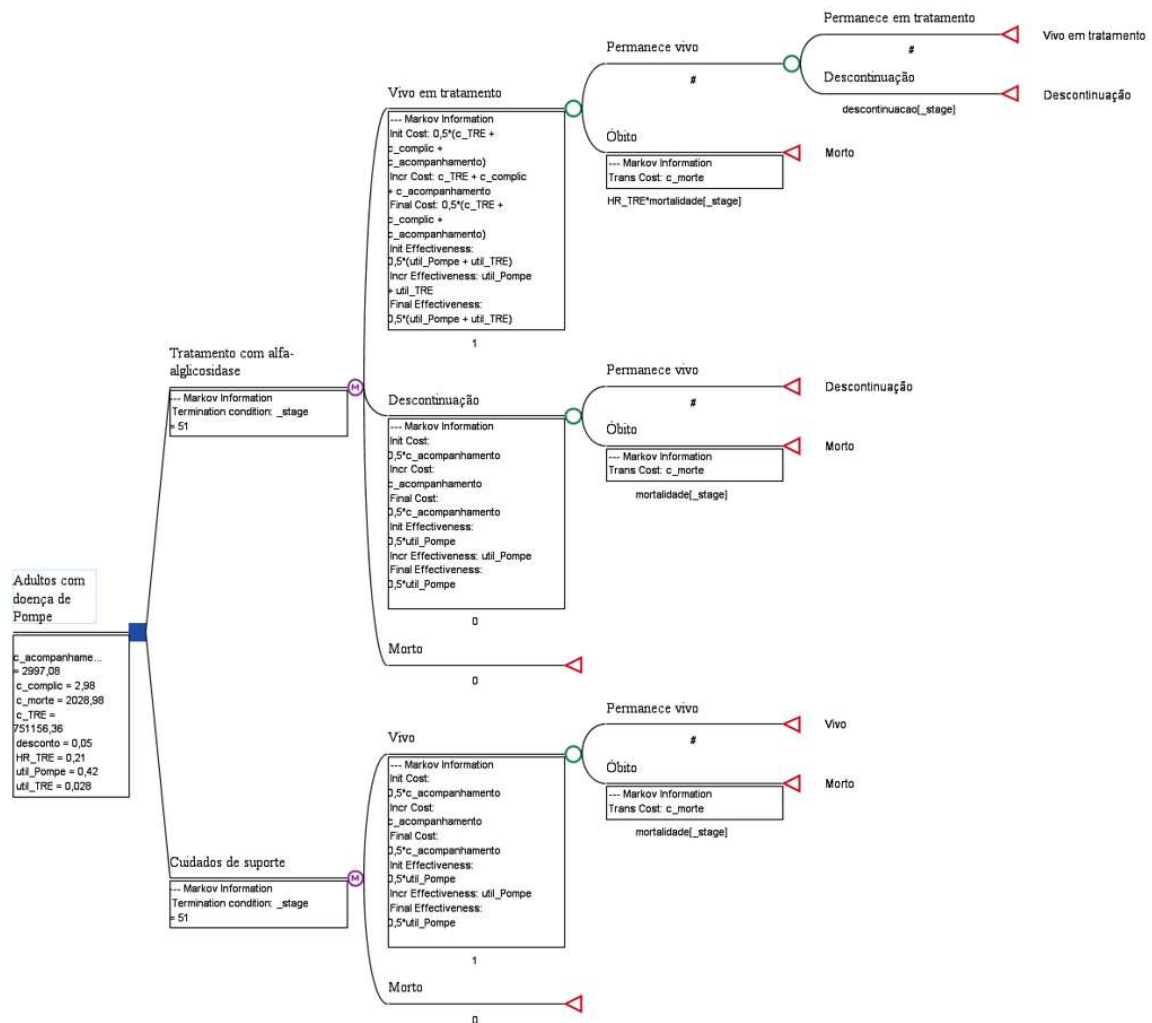
Parâmetro de custo	Valor (R\$)	Composição do custo
<b>Terapia de reposição enzimática</b>	751.156,38	Considerando 702 frascos-ampolas de 50mg de alfa- <i>alglicosidase</i> ao preço de R\$ 1.070,00 e 26 infusões ao preço de R\$ 0,63, pelo período de um ano.
<b>Acompanhamento clínico</b>	2.997,08	Considerando recursos previamente mapeados pela CONITEC, considerando que acompanhamento motor é realizado em todos os pacientes e suporte ventilatório em 40% dos pacientes
<b>Complicações</b>	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.
<b>Custos de final de vida</b>	2.028,98	Valor médio de AIH no período de janeiro a setembro de 2021.

Fonte: elaboração própria.

A estrutura final do modelo pode ser observada na Figura 29.



Figura 29: Estrutura do modelo 2 (TreeAge).



Fonte: elaboração própria.

#### 4.3.6. Resultados principais

No modelo, a sobrevida média bruta com cuidados usuais corresponde a 11,15 anos, enquanto a sobrevida com o uso de alfa-glicosidase corresponde a 22,84 anos, um incremento de 11,70 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 5,04 AVG com alfa-glicosidase, a um custo incremental de R\$ 7.784.408, correspondendo a uma RCEI de R\$ 1.545.165/AVG, e de um incremento de 2,41 AVAQ, correspondendo a uma RCU de R\$ 3.236.021/AVAQ.

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 32.

**Tabela 32: Resultados de custo-utilidade e de custo efetividade para o cenário principal (modelo 2).**

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

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 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% em relação ao valor principal (exceto para custo de terapia de reposição enzimática).
- Custo da TRE com incidência de imposto (ICMS 18%), com o valor referido sendo de R\$ 1.304,88 [R\$ 1.070,00 / (1-0,18)] por ampola (R\$ 916.042,76 por ano, acrescido de valor de administração do medicamento), parâmetro esse utilizado apenas na análise de sensibilidade determinística.

Os parâmetros estão apresentados na Tabela 33.

**Tabela 33: 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	0,11	0,41	Média: exp (-1,561) Erro padrão: exp (0,336)	Normal
Incremento na utilidade com TRE	0,007	0,049	Média: 0,028 Erro padrão: 0,0107	Normal
Custo acompanhamento clínico	R\$ 1498,54	R\$ 4495,62	Moda (mínimo e máximo): 2.997,08 (1498,54-4495,62)	Triangular
Custo complicações	R\$ 1,49	R\$ 4,47	Moda (mínimo e máximo): 2,98 (1,49 – 4,47)	Triangular
Custos de final de vida	R\$ 1014,49	R\$ 3043,47	Moda (mínimo e máximo): 2028,98 (1014,49– 3043,47)	Triangular

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

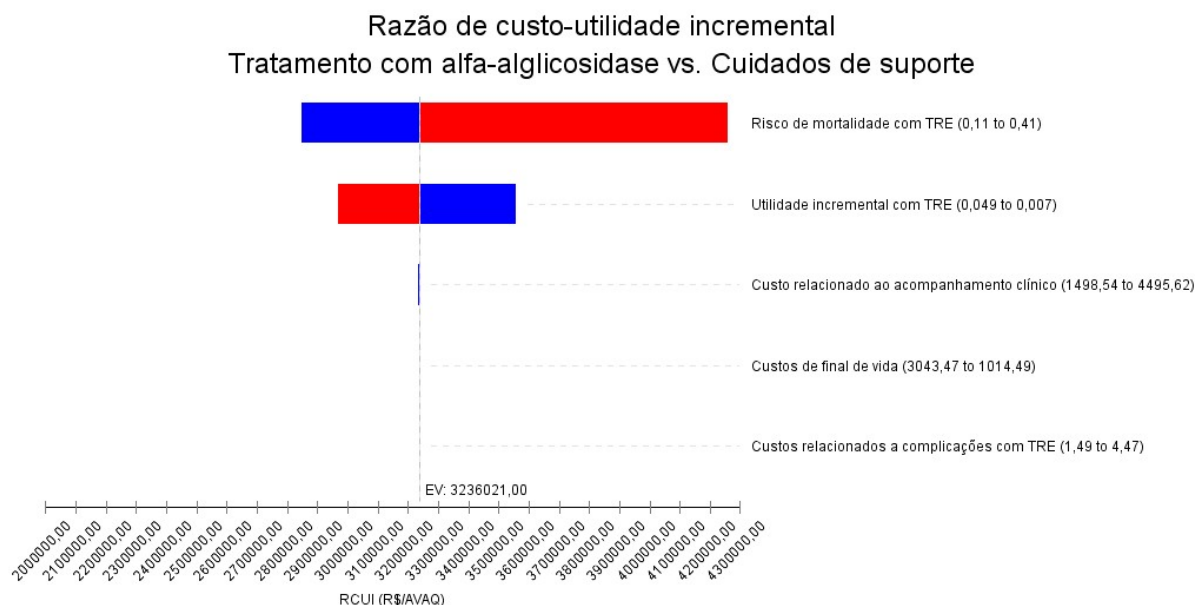
Na Figura 30 e na Figura 31 apresentamos diagrama de tornado com as análises de sensibilidade univariada. Alteração nos parâmetros de custo não possuíram impacto importante no modelo. As variáveis mais sensíveis foram a redução de risco atribuída à TRE e a utilidade incremental com TRE.

**Figura 30: Diagrama de tornado - análise de sensibilidade determinística univariada (modelo 2 – custo por ano de vida ganho).**



Fonte: elaboração própria.

**Figura 31: Diagrama de tornado - análise de sensibilidade determinística univariada (modelo 2 – custo por AVAQ).**



Fonte: elaboração própria.

Considerando ICMS de 18%, o custo incremental será de R\$ 9.489.956, frente à manutenção do benefício incremental de 5,04 AVG, resultando em uma RCEI de 1.883.707/AVG. Na análise de custo-utilidade, a resultante é de R\$ 3.945.026/AVAQ.

Na análise probabilística, a efetividade incremental da alfa-glicosidase foi de 5,06 AVG (ICr[Intervalo de credibilidade]95% 2,92 a 6,83) para um custo incremental de R\$ 7.797.119 (ICr95% R\$ 6.252.066 a R\$ 9.088.470) resultando em uma RCEI de R\$ 1.542.301/AVG (ICr95% R\$ 1.330.042 a R\$ 2.139.602), decorrentes de 1.000 simulações. Na análise de custo-utilidade, a RCUI foi de R\$ 3.234.278/AVAQ (ICr95% R\$ 2.785.663 a R\$ 4.358.995). As estimativas medianas e seus ICr95% estão apresentadas na Tabela 34. Na Figura 32 e na Figura 33 apresentamos os planos de custo-efetividade incremental.

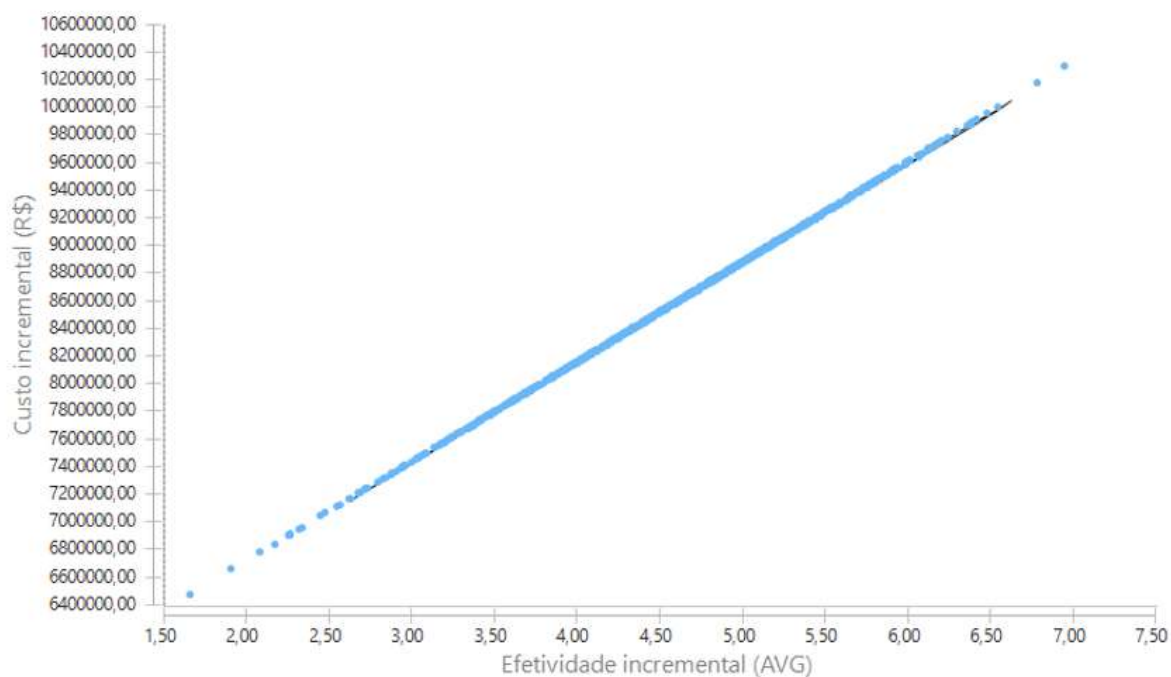
**Tabela 34: Mediana e intervalos de credibilidade de 95% das estimativas da análise de sensibilidade probabilística (modelo 2).**

Estimativa	Mediana	Percentil 2,5%	Percentil 97,5%
<b>Custo TRE</b>	R\$ 7.816.764	R\$ 6.269.425	R\$ 9.104.786
<b>Anos de vida TRE</b>	11,16	9,02	12,94
<b>Custo cuidados usuais</b>	R\$ 19.873	R\$ 12.613	R\$ 26.825
<b>Utilidade cuidados usuais</b>	6,10	6,10	6,10
<b>Custo incremental</b>	R\$ 7.797.119	R\$ 6.252.066	R\$ 9.088.470
<b>Anos de vida incrementais</b>	5,06	2,92	6,83
<b>RCEI (R\$/AVG)</b>	R\$ 1.542.301	R\$ 1.330.042	R\$ 2.139.602

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

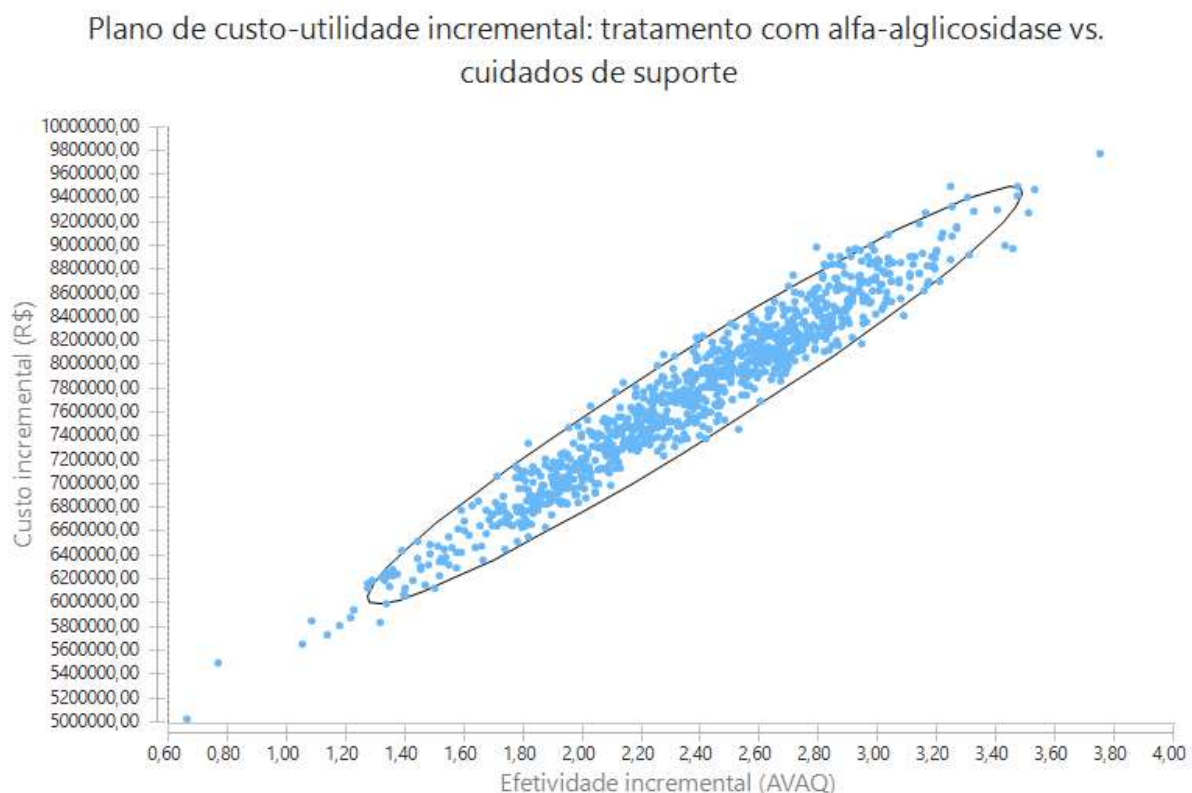
**Figura 32: Plano de custo-efetividade incremental (modelo 2 – custo por ano de vida ganho).**

Plano de custo-efetividade incremental: tratamento com alfa-amilglicosidase vs. cuidados de suporte



Fonte: elaboração própria.

**Figura 33: Plano de custo-utilidade incremental (modelo 2 – custo por AVAQ ganho).**



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-*glucosidase*, 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 (contudo, com análise de sensibilidade utilizando taxa de desconto de 5%, mostrando consistência nos resultados);
- 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.

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 incorporadas, como por exemplo, atrofia muscular espinhal e mucopolissacaridose. 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.<sup>108</sup>

Nessa análise tentamos estimar as consequências financeiras na saúde pública, com a inclusão de alfa-*alglicosidase* 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 no SUS com a incorporação de alfa-*alglicosidase* para o tratamento de pacientes com doença de Pompe de início tardio?"

### 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 alternativo. O cenário de referência (ausência de incorporação) reflete a atual situação, em que não é oferecida a terapia de reposição enzimática aos pacientes do SUS de através de um protocolo, sendo oferecidas consultas especializadas, hospitalizações e terapia intensiva para complicações, existindo o acesso



desses pacientes à TRE apenas mediante judicialização. O cenário alternativo incorpora os custos relacionados à terapia de reposição enzimática com alfa-glicosidase: custo de 27 frasco-ampolas alfa-glicosidase 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.

O escopo do presente estudo de impacto orçamentário e os principais pressupostos adotados na sua realização são apresentados na Tabela 35.

**Tabela 35: Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação de alfa-glicosidase.**

<b>Definição ou Pressuposto</b>	<b>Descrição</b>	<b>Comentários</b>
<b>Perspectiva da análise</b>	SUS, abrangência nacional.	---
<b>Custos incluídos</b>	Custos diretos com a intervenção.	Considerados custos com judicialização.
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos.	Projeções para os anos de 2022 a 2026.
<b>Comparadores</b>	Cenário atual: não é oferecida a TRE aos pacientes do SUS de através de um protocolo, sendo oferecidas consultas especializadas, hospitalizações e terapia intensiva para complicações, existindo o acesso desses pacientes à TRE apenas mediante judicialização.	---
<b>População-alvo</b>	Pacientes com doença de Pompe de início tardio.	---
<b>Critérios de início da terapia</b>	Inclusão: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CVF &lt; 80% do valor predito;</li> <li>• Fraqueza muscular significativa: escore MRC ≤4 em pelo menos um membro.</li> </ul> Exclusão: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessidade de ventilação mecânica invasiva</li> </ul>	De acordo com os critérios apresentados nas diretrizes do governo australiano – considerados os critérios mais relevantes para análise.
<b>Taxa de utilização</b>	100% daqueles elegíveis pelo protocolo	Adoção de parâmetro conservador
<b>Critérios de interrupção da terapia</b>	Após 2 anos do início da terapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução de 20% ou mais no teste de caminhada de 6 minutos, em relação ao ano anterior</li> <li>• Redução de 10% ou mais na CVF sentada, em relação ao ano anterior</li> </ul>	De acordo com os critérios apresentados nas diretrizes do governo australiano – considerados os critérios mais relevantes para análise.
<b>Métodos para calcular o impacto orçamentário</b>	Planilha eletrônica para cálculos (Microsoft Excel)	---
<b>Fontes de informações</b>	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.
<b>Apresentação de resultados</b>	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*; SUS: sistema único de saúde do Brasil.

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 alternativo.

O cenário de referência reflete a atual situação, em que não é oferecida a terapia de reposição enzimática aos pacientes do SUS com doença de Pompe de início tardio; contudo, há acesso de parte da população por via judicial. Importante salientar que a redução de custos com a aquisição de alfa-*glucosidase* irá também impactar no custo atual com o tratamento de pacientes com doença de Pompe de início precoce, condição para a qual o medicamento já está incorporado.

O cenário alternativo incorpora os custos relacionados à TRE com alfa-*glucosidase* para pacientes com Pompe de início tardio, 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.<sup>24</sup> 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 potencialmente mais 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.*

Os parâmetros considerados para a análise nesse cenário foram, de acordo com o relatório:

*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.<sup>109</sup>*

Assim consideramos a extrapolação dessa estimativa de pacientes para o horizonte temporal de análise conforme apresentado na Tabela 36.

**Tabela 36: Estimativa populacional para doença de Pompe (Brasil: 2018-2026).**

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

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.<sup>104</sup>

#### 5.2.2.1.3. *População elegível para o tratamento*

Como elegibilidade utilizamos critérios baseados na diretriz do *Life Saving Drugs Program*, do governo Australiano, para doença de Pompe de início tardio.<sup>110</sup> Entendemos que esse é o protocolo assistencial mais bem estruturado de um ente público e que, no caso da incorporação para doença Pompe de início tardio, é possível que a CONITEC defina critérios de uso e de interrupção semelhantes, uma vez que seus critérios são bastante claros e pragmáticos, sendo potencialmente aplicáveis em nosso contexto, estando apresentados na Tabela 37. Digno de nota, os exames necessários são de simples aplicação e de alta disponibilidade no SUS, sendo a CVF componente da espirometria, enquanto que a escala MRC e o teste de caminhada de 6 minutos necessitam apenas de espaço físico e de treinamento do avaliador.

**Tabela 37: Critérios propostos para o protocolo de doença de Pompe de início tardio, conforme diretriz australiana.**

	<b>Descrição dos critérios</b>
<b>Critérios de inclusão</b>	Possuir pelo menos um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escala MRC <math>\leq 4</math> em pelo menos um membro e possibilidade de realizar TC6M, e/ou</li> <li>• CVF (paciente sentado) <math>\leq 80\%</math> do predito.</li> </ul>
<b>Critérios de exclusão</b>	Estar em uso de ventilação mecânica invasiva
<b>Critérios de interrupção</b>	Ausência de resposta satisfatória em 24 meses, definido por pelo menos um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução superior a 10% na CVF, e/ou</li> <li>• Redução superior a 20% na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos.</li> </ul>

CVF: Capacidade vital forçada; MRC: Medical Research. Council; TC6M: teste de caminhada de seis minutos. Fonte: adaptada a partir da diretriz do *Life Saving Drugs Program*, do governo Australiano, para doença de Pompe de início tardio.<sup>110</sup>

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.<sup>111</sup>

Além disso, consideramos como candidatos pacientes que satisfizessem uma das seguintes condições:

- Perda de força muscular, correspondendo a um escore  $\leq 4$  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 (paciente sentado).

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).<sup>111</sup> 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%.<sup>111</sup> 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).<sup>112</sup>

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 2022 poderão interromper em 2024, os que iniciaram em 2023 poderão interromper em 2025 e os que iniciaram em 2024 poderão interromper em 2026. Digno de nota, na prática esperamos que os pacientes em uso corrente de TRE por demanda judicial e que já apresentarem estes critérios de interrupção devem seguir o estipulado no PCDT a ser implementado e acabarão por descontinuar a terapia nos dois primeiros anos após a implementação do protocolo; seguindo premissas conservadoras, não consideramos essa antecipação de interrupção terapêutica em nosso modelo.

#### 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 do *Life Saving Drugs Program*. Os parâmetros populacionais estão apresentados na Tabela 38.

**Tabela 38: Estimativas populacionais.**

<b>Parâmetro</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Fonte</b>
<b>População com doença de Pompe (2022)</b>	205	CONITEC 2019 <sup>18</sup>
<b>Incremento anual</b>	17	CONITEC 2019 <sup>18</sup>
<b>Proporção com Pompe tardio</b>	67%	CONITEC 2019 <sup>18</sup>
<b>Pompe tardio (12 meses e 18 anos)</b>	20%	Kanters 2011 <sup>80</sup> / CONITEC 2019 <sup>18</sup>
<b>Pompe tardio (&gt; 18 anos)</b>	80%	Kanters 2011 <sup>80</sup> / CONITEC 2019 <sup>18</sup>
<b>Peso médio (&lt;12 meses)</b>	9,5 kg	IBGE <sup>75</sup> / CONITEC 2019 <sup>18</sup>
<b>Peso médio (12 meses e 18 anos)</b>	35 kg	IBGE <sup>75</sup> / CONITEC 2019 <sup>18</sup>
<b>Peso médio (&gt; 18 anos)</b>	65,8 kg	IBGE <sup>75</sup> / CONITEC 2019 <sup>18</sup>
<b>Pacientes em ventilação mecânica invasiva</b>	8,2%	Registro de Pompe <sup>82</sup>
<b>Pacientes com MRC ≤ 4 em membros inferiores</b>	61,2%	Registro de Pompe <sup>82</sup>
<b>Pacientes com CVF &lt; 80% do predito</b>	67%	Registro de Pompe <sup>82</sup>
<b>Pacientes com MRC ≤ 4 ou CVF &lt; 80%</b>	87,2%	Estimado (correlação = 0)
<b>Redução CVF &gt; 10% (24 meses)</b>	22,7%	Registro de Pompe <sup>82</sup>
<b>Redução distância TC6min &gt; 20% (24 meses)</b>	8,7%	Registro de Pompe <sup>82</sup>
<b>Redução CVF &gt; 10% ou TC6min &gt;20%</b>	29,4%	Estimado (correlação = 0)
<b>Taxa de adoção da tecnologia</b>	100%	Valor assumido

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 36;
2. Considerados todos os pacientes com doença de Pompe de início precoce em tratamento (cenários atual e alternativo). Esse dado é utilizado apenas para fins de cálculo para custos com judicialização, sendo conservadora a assunção de que todos estariam em tratamento;
3. Para doença de Pompe de início tardio, foi estimado como pacientes novos a cada ano a diferença em relação ao ano anterior;
4. 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%);
5. Após 2 anos em que o novo paciente entrou no sistema, considerado excluído aqueles com progressão da doença (29,7%).



A população elegível para o ano de 2022 está exemplificado na Figura 34. As estimativas de pacientes em tratamento ano a ano são apresentada na Tabela 39, Tabela 40 e Tabela 41.

**Tabela 39: População com doença de Pompe de início precoce (cenários atual e alternativo).**

<b>Parâmetro</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>
<b>Pacientes em tratamento</b>	68	73	79	84	90

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 40: População com doença de Pompe de início tardio - 12 meses a 18 anos (cenário alternativo somente).**

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

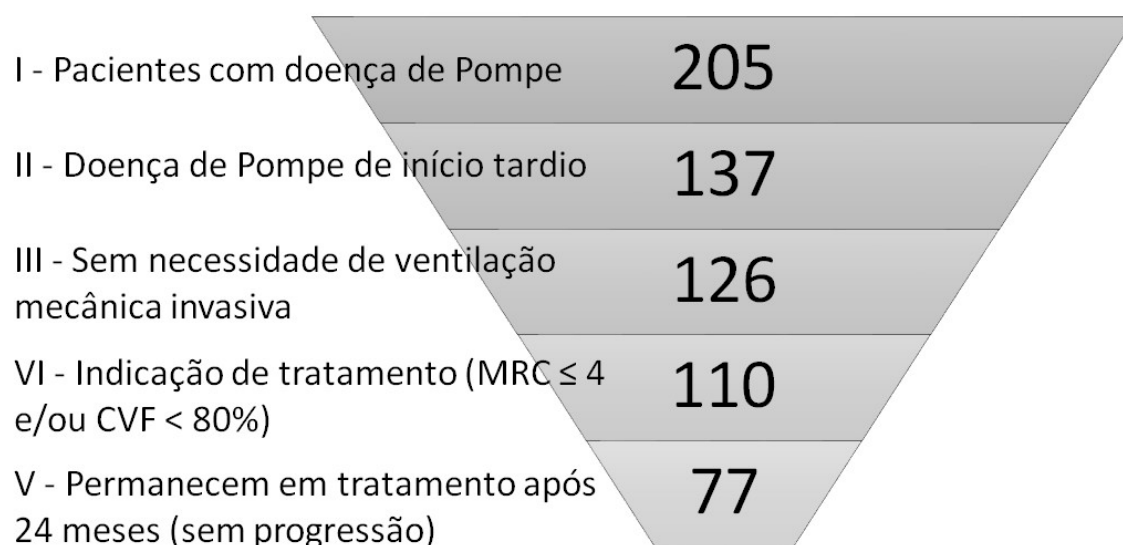
Fonte: elaboração própria.

**Tabela 41: População com doença de Pompe de início tardio - acima de 18 anos (cenário alternativo somente).**

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

Fonte: elaboração própria.

**Figura 34: População projetada para início de tratamento em 2022.**



Fonte: elaboração própria.

#### 5.2.2.1.7. Análise de sensibilidade

Para análise de sensibilidade, consideramos:

- Aumento em 10% na judicialização atual
- Efetividade na adoção do protocolo em 50%, ou seja, metade dos pacientes teriam o início e a interrupção conforme proposto, seguindo os critérios apresentados no protocolo australiano. Os demais pacientes seguiriam com o uso do tratamento, independentemente dos critérios apresentados.

#### 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 incremental 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 atual de compra da alfa-amilglicosidase pelo Ministério da Saúde é de R\$ 1.373,10 por frasco-ampola de 50 mg, conforme o contrato número 60/2021 firmado com DLOG/SE/MS, sendo esse o custo utilizado no modelo. O custo considerado para o comparador foi bastante conservador visto que conforme exposto na 87ª reunião desta comissão cerca de metade dos gastos de aquisição com o medicamento em questão recaem sobre os estados, sendo que estes adquirem o produto por um valor próximo ao PMVG; apenas como referência o PMVG 18% atual R\$ 1.645,00 valor que a partir de primeiro de abril de 2022 sofrerá reajuste, ficando uma diferença ainda maior.

O valor proposto para incorporação é de R\$ 1.070,00 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 4 frasco-ampolas para pacientes com doença de Pompe de início precoce, 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 42.

Apesar da alfa-amilglicosidase já estar incorporada no SUS para a doença de Pompe de início precoce, é importante salientar que o valor aqui proposto para incorporação irá reduzir os custos de tratamento de pacientes com estágio precoce.

**Tabela 42: Custo do tratamento por paciente.**

População	Ampolas (p/dose)	Cenário atual		Cenário Alternativo	
		Por dose	Anual	Por dose	Anual
<b>Pompe precoce (&lt;12m)</b>	4	R\$5.492	R\$142.802	R\$4.280	R\$111.280
<b>Pompe tardio (12m a 18a)</b>	14	R\$19.223	R\$499.808	R\$ 14.980	R\$ 389.480
<b>Pompe tardio (adultos)</b>	27	R\$37.074	R\$963.916	R\$ 28.890	R\$ 751.140

Fonte: elaboração própria.

#### 5.2.2.2.2. Custo com o cenário vigente

Em 2018, o gasto a nível federal (DAF/SCTIE/MS) com alfa-amilglicosidase foi de R\$ 42,5 milhões.<sup>113</sup> Naquele momento a estimativa total era de 137 pacientes com doença de Pompe, não havendo incorporação para doença de Pompe de início precoce. Em 2021, conforme contrato vigente (DLOG/SE, Nº 60/2021, Processo nº 25000.113194/2020-95), estava estipulada a venda para a união de 38.515 frasco-ampolas, ao valor unitário de R\$

1.373,10, totalizando R\$ 52.884.946,50. Esses valores não consideram compras na esfera estadual e municipal. Digno de nota, conforme apresentado na 87ª Reunião da CONITEC, o representante do CONASS, em levantamento com as secretarias estaduais de saúde, apresentou estimativa de gasto dos estados na ordem de aproximadamente R\$ 38 milhões em 2019.

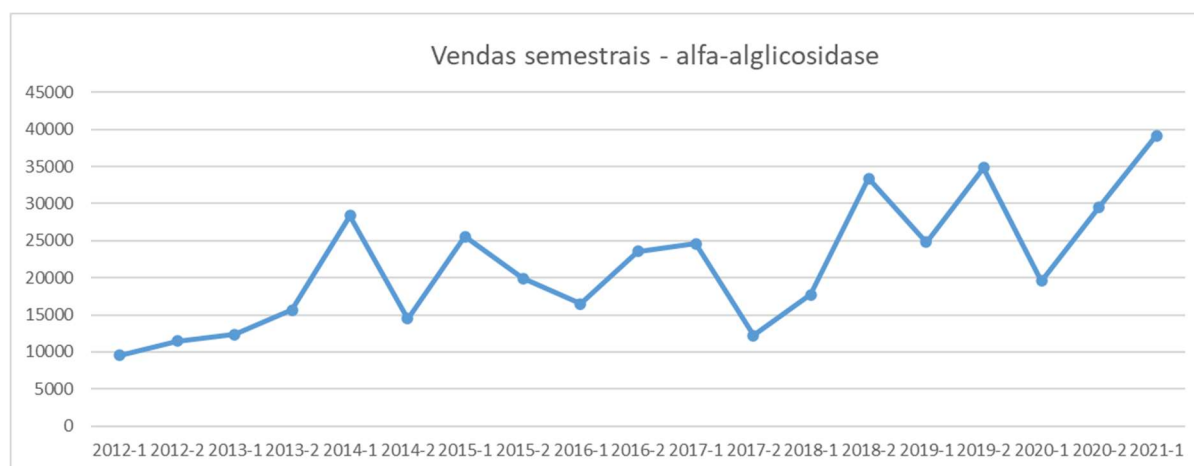
Com base no Sistema de Acompanhamento de Mercado de Medicamentos (SAMMED), levantamos um total de 413.325 vendas faturas entre janeiro de 2012 e junho de 2021, seguindo tendência crescente ao longo do tempo (Tabela 43 e Figura 35).

**Tabela 43: Volume de vendas - alfa-alglicosidase (2012 - 2021).**

Ano	Volume de vendas
2012	21.003
2013	28.033
2014	42.851
2015	45.464
2016	40.070
2017	36.832
2018	51.122
2019	59.642
2020	49.123
2021	39.185 <sup>1</sup>
<b>Total 2012-2021</b>	<b>413.325</b>

<sup>1</sup> Considera vendas faturadas apenas no primeiro semestre de 2021  
Fonte: SAMMED.

**Figura 35: Volume de vendas semestrais da alfa-alglicosidase (2012/1 a 2021/1).**



Fonte: elaboração própria, a partir de dados do sistema SAMMED

Uma vez que não havia incorporação da alfa-*glucosidase* até 2020, consideramos todas as aquisições como oriundas de efeitos diretos ou indiretos de judicialização. Esse volume de vendas foi utilizado para projetar consumo futuro do medicamento.

Sobre a aquisição de medicamentos, uma vez que o mesmo pode ser adquirido em um ano e utilizado somente no próximo, são observadas oscilações ao longo do tempo. De forma a projetar a quantidade futura de consumo de alfa-*glucosidase*, realizamos uma regressão linear com base nos dados de vendas semestrais de todo o período disponível.

Correlacionando o semestre de compra com o número de aquisições, tivemos um coeficiente de correlação linear (*r* de Pearson) de 0,69 (Valor-*p* < 0,001). Foi estimado que a cada semestre o volume de compras aumenta em 2.120 frasco-ampolas.

De forma conservadora, estimamos um crescimento teórico de judicialização linear, em função do incremento do número de pacientes. Essas projeções são apresentadas na Tabela 44 e na Figura 36.

**Tabela 44: Projeção no número de casos de Pompe e frascos utilizados de alfa-*glucosidase*.**

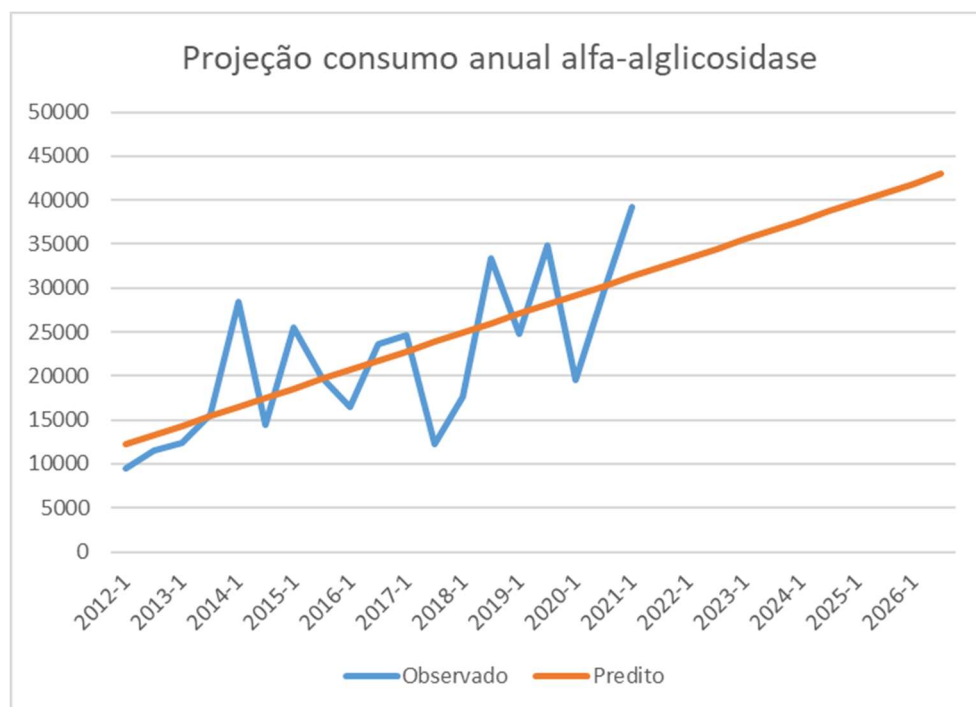
Ano	Casos estimados	Demanda potencial <sup>a</sup>	Frascos utilizados (projeção) <sup>b</sup>
2018	137	62.933	51.122
2019	154	70.743	59.642
2020	171	78.552	49.123
2021	188	86.361	63.644
2022	205	94.170	67.883
2023	222	101.980	72.122
2024	239	109.789	76.361
2025	256	117.598	80.600
2026	273	125.407	84.839

<sup>a</sup> Demanda potencial considera que todos os pacientes diagnosticados estariam em uso de alfa-*glucosidase*. Considera proporção de 2/3 de pacientes com doença de Pompe de início tardio, sendo 80% deles adultos. Considera peso médio de 9,5kg para pacientes com doença de início precoce, de 35kg para pacientes com idade entre 12 meses e 18 anos, e de 65,8kg para pacientes adultos.

<sup>b</sup> Valores observados até 2020 e projetados de 2021 a 2026.

Fonte: elaboração própria.

**Figura 36: Projeção do número de frascos utilizados de alfa-alglicosidase (2012 a 2026).**



Fonte: elaboração própria.

Uma vez que a incorporação de interesse consiste em doença de Pompe de início tardio, consideramos que desse valor projetado deveria ser retirado os frascos que teoricamente seriam atribuídos a pacientes com doença de pompe de início precoce. Assim, estimamos que 33% dos casos (conforme Tabela 38 e Tabela 39) consistem em pacientes com doença de Pompe de início precoce. Em média cada um desses pacientes consumiria uma média de 104 frascos por ano, correspondendo a quatro frascos a cada duas semanas. Na Tabela 45 apresentamos o cenário projetado de judicialização, com o número de frascos e o custo atribuível para Pompe de início tardio, para os anos de 2021 a 2025. O valor para compras judiciais foi estipulado em R\$ 1.373,10, correspondente ao preço atual do medicamento. Essa estimativa de custo é bastante conservadora, uma vez que cerca de metade das compras recaem sobre os estados, sendo que estes adquirem o produto por um valor próximo ao PMVG (para referência: PMVG 18% atual R\$ 1.645,00 com reajuste programado para primeiro de abril de 2022).

**Tabela 45: Projeção de frascos de alfa-glicosidase utilizados e custo de judicialização projetado para doença de Pompe de início tardio.**

Ano	Casos		Frascos		Pacientes judicializados		Custo tardio
	precoce	tardio	precoce	tardio	Tardio	Proporção (tardio)	
2022	68	137	7.036	60.847	96	70%	R\$ 83.549.471
2023	73	149	7.619	64.503	102	68%	R\$ 88.569.108
2024	79	160	8.202	68.159	107	67%	R\$ 93.588.746
2025	84	172	8.786	71.814	113	66%	R\$ 98.608.383
2026	90	183	9.369	75.470	119	65%	R\$ 103.628.020

Considerado que todos os pacientes com doença de Pompe precoce estão tendo acesso ao medicamento. Número de pacientes judicializados estimado a partir do consumo de frascos, seguindo proporção de 80% adultos, e uso médio de 14 ampolas por dose em crianças e adolescentes, e de 27 ampolas em adultos.

Fonte: elaboração própria.

Em nosso modelo, o impacto da judicialização a nível federal da alfa-glicosidase está estimado em R\$ 467.943.728 para o período de 2022 a 2026.

### 5.3. Resultados

#### 5.3.1. Análise do caso-base

Os pacientes tratados e os custos absolutos com doença Pompe nos cenários atual e alternativo são apresentados na Tabela 46 e na Tabela 47 respectivamente. O custo com a medicação será de aproximadamente R\$ 524,3 milhões em cinco anos no cenário atual e de R\$ 407,6 milhões no cenário alternativo.

**Tabela 46: Estimativa de custo com pacientes com doença de Pompe no cenário atual.**

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

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 47: Estimativa de custo com pacientes com doença de Pompe no cenário alternativo.**

	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Doença de Pompe de início precoce</b>					
Pacientes (total)	68	73	79	84	90
Frascos consumidos	7.036	7.619	8.202	8.786	9.369
Custo medicação (R\$)	7.258.092	8.152.373	8.776.654	9.400.934	10.025.215
<b>Doença de Pompe de início tardio</b>					
Pacientes (total)	137	149	160	172	183
Novos pacientes	--	11	11	11	11
Elegíveis (início tto)	110	9	9	9	9
Interrupções	--	--	32	3	3
Em tratamento	110	119	96	102	109
Frascos consumidos	69.748	75.532	60.796	64.878	68.961
Custo medicação (R\$)	74.630.244	80.819.093	65.051.669	69.419.754	73.787.840
<b>Combinado</b>					
Frascos consumidos	76.783	83.151	68.998	73.664	78.330
Custo medicação (R\$)	82.158.336	88.971.466	73.828.323	78.820.689	83.813.055
<b>Total 2022-2026</b>					<b>R\$407.591.868</b>

Fonte: elaboração própria.

O impacto orçamentário está apresentado na Tabela 48 e na Figura 37. Considerando a redução de custos decorrentes da judicialização e a economia com o tratamento de pacientes com doença de Pompe precoce (R\$ 12,4 milhões em cinco anos), o impacto orçamentário fica estimado em uma economia para o SUS de R\$ 11,1 milhões em 2022 e de R\$ 116,7 milhões em cinco anos. Digno de nota, desse montante, a economia de R\$ 12,4 milhões é atribuível ao tratamento de pacientes com doença de Pompe de início precoce, enquanto que R\$ 104,2 milhões é atribuível à doença de início tardio.

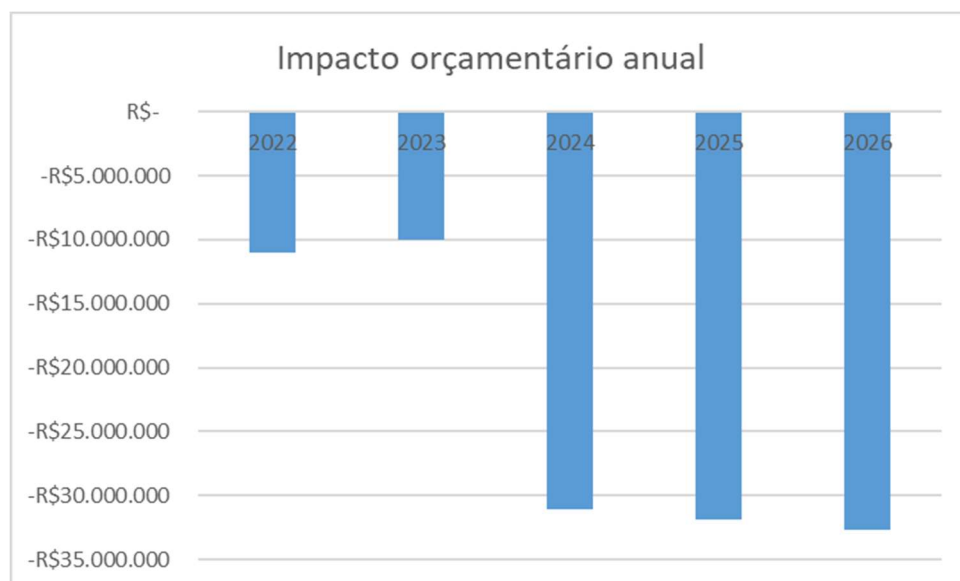
**Tabela 48: Impacto orçamentário (2022-2026).**

	2022	2023	2024	2025	2026
Custo cenário atual (R\$)	93.210.053	99.030.812	104.851.571	110.672.330	116.493.089
Custo cenário alternativo (R\$)	82.158.336	88.971.466	73.828.323	78.820.689	83.813.055
Impacto orçamentário (R\$)	<b>-11.051.718</b>	<b>-10.059.346</b>	<b>-31.023.248</b>	<b>-31.851.641</b>	<b>-32.680.034</b>
<b>Total 2022-2026</b>					<b>-116.665.987</b>

Fonte: elaboração própria.



**Figura 37: Impacto orçamentário (2022-2026).**



Fonte: elaboração própria.

### 5.3.2. Análise de sensibilidade

Nosso modelo considerou a judicialização de forma conservadora variando de 70% a 65% entre 2022 e 2026. Em um cenário no qual a taxa de judicialização seja 10% maior em termos relativos (variando de 77% a 65%), o impacto orçamentário em 2022 será de uma economia de aproximadamente R\$ 19,4 milhões e em 5 anos de R\$ 163,5 milhões de reais, conforme apresentado na Tabela 49.

**Tabela 49: Impacto orçamentário - análise de sensibilidade com incremento relativo de 10% no número de casos (2022-2026).**

	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Custo cenário atual (R\$)</b>	101.565.000	107.887.723	114.210.446	120.533.168	126.855.891
<b>Custo cenário alternativo (R\$)</b>	82.158.336	88.971.466	73.828.323	78.820.689	83.813.055
<b>Impacto orçamentário (R\$)</b>	<b>-19.406.665</b>	<b>-18.916.257</b>	<b>-40.382.123</b>	<b>-41.712.479</b>	<b>-43.042.836</b>
<b>Total 2022-2026</b>					<b>-163.460.360</b>

Fonte: elaboração própria.

Outro aspecto que pode ser considerado é que, na vida real, a adoção de um protocolo não será plena, com alguns pacientes que sem indicação de uso do tratamento tendo acesso à TRE. Assim, realizamos uma análise de sensibilidade adicional considerando que a adoção do protocolo será de 50%, com metade dos pacientes que não teriam indicação de início da terapia vindo a utilizá-la, e com metade dos pacientes com indicação

de interrupção do tratamento permanecendo em seu uso. Nesse cenário o impacto orçamentário em 2022 será de uma economia de aproximadamente R\$ 2 milhões e em 5 anos de R\$ 33,9 milhões de reais, conforme apresentado na Tabela 50.

**Tabela 50: Impacto orçamentário – análise de sensibilidade considerando efetividade da adoção do protocolo em 50%.**

	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Custo cenário atual (R\$)</b>	93.210.053	99.030.812	104.851.571	110.672.330	116.493.089
<b>Custo cenário alternativo (R\$)</b>	91.215.630	98.779.853	93.621.469	100.130.646	106.639.824
<b>Impacto orçamentário (R\$)</b>	<b>-1.994.423</b>	<b>-250.959</b>	<b>-11.230.102</b>	<b>-10.541.684</b>	<b>-9.853.265</b>
<b>Total 2022-2026</b>					<b>-33.870.433</b>

Fonte: elaboração própria.

#### **5.4. Considerações sobre a avaliação do impacto orçamentário**

Nosso modelo considerou um cenário de vida real, no qual há acesso à medicação grande parcela dos pacientes por via judicial. Apesar de entendermos que a judicialização não deve ser um determinante no processo de incorporação e de avaliação de tecnologias, é inegável seu impacto no orçamento público, tanto a nível federal quanto nas esferas municipais e estaduais.

Estimamos, com base em projeções de vendas, judicialização de forma conservadora variando de 70% a 65% entre 2022 e 2026. Nesse contexto, temos uma potencial economia de aproximadamente R\$ 116,7 milhões em cinco anos. Importante salientar que parcela dessa economia será oriunda de redução do custo de aquisição de alfa-glicosidase no tratamento de doença de Pompe de início precoce, no qual o mesmo já está incorporado no sistema.

Consideramos em nossa análise de sensibilidade que a adoção do protocolo possa ser subótima, seja com pacientes permanecendo judicializados, seja com prescrições incorretas para portadores da doença, levando a uma maior utilização da tecnologia. Em um cenário no qual a adoção do protocolo seja de apenas 50%, teremos uma economia da ordem de R\$ 33,9 milhões em cinco anos.

## 6. Decisões de outros órgãos e agências de ATS

Foram realizadas buscas por estudos de avaliação de tecnologia nas seguintes organizações internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE - Inglaterra e País de Gales), *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CADTH - Canadá), *Scottish Medicines Consortium* (SMC - Escócia) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC - Austrália).

### 6.1. *National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Inglaterra e País de Gales)*

No Reino Unido os pacientes com doença de Pompe de início tardio possuem acesso à TRE em um dos oito centros especializados do local, não tendo essa tecnologia sido formalmente avaliada pelo NICE pois tal avaliação não era uma exigência no momento da disponibilização do medicamento, em 2006. A incorporação da tecnologia foi recomendada pelo *National Specialised Commissioning Advisory Group* (NSCAG), órgão que desde então foi substituído.

O acesso à TRE para doença de Pompe, assim como para outras doenças de depósitos lisossomais, é garantido através do *NHS Standard Contract for Lysosomal Storage Disorders* na Inglaterra e no País de Gales.

### 6.2. *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH (Canadá)*

Em junho de 2007, o *Canadian Drug Expert Advisory Committee* (CEDAC), um comitê do CADTH, reconheceu a importância clínica da alfa-*alglicosidase* devido à melhora significativa na sobrevida de pacientes com doença de Pompe de início precoce que receberam o tratamento em comparação a coortes históricas não tratadas. O comitê recomendou que a tecnologia fosse listada em pacientes com doença de Pompe de início precoce, caracterizada pelo início dos sintomas e confirmação de cardiomiopatia durante os primeiros doze meses de vida.

No momento da avaliação da tecnologia pela agência, dados do ECR LOTS, em pacientes com doença de Pompe de início tardio, ainda não haviam sido disponibilizados: os

resultados do estudo e de sua extensão foram disponibilizados apenas em 2010 e 2012, respectivamente. Assim, o medicamento não foi incorporado para essa população. Desde a avaliação inicial da agência canadense, conduzida há mais de dez anos, diversos estudos clínicos incluindo estudos com evidência de mundo real foram conduzidos, e revisões sistemáticas com metanálise demonstraram que a alfa-*alglicosidase* é efetiva no tratamento de pacientes com doença de Pompe de início tardio assim como de início precoce.

Atualmente, no Canadá, os pacientes que necessitam de tratamento com alfa-*alglicosidase* o recebem através de diferentes mecanismos de financiamento em cada província. Há pacientes com doença de Pompe de início tardio recebendo alfa-*alglicosidase* nas seguintes províncias: Alberta, British Columbia, Saskatchewan, Manitoba, Ontário, Quebec, New Brunswick e Nova Scotia.

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

A alfa-*alglicosidase* foi avaliada pelo *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), porém recebeu recomendação negativa à incorporação pois a razão de custo-efetividade incremental foi julgada como alta. Assim, a tecnologia não é listada no *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS). Entretanto, na Austrália, quando uma tecnologia é rejeitada apenas por motivos de custos, há a possibilidade de serem financiadas pelo *Life Saving Drugs Program* (LSDP), um programa cujo objetivo é financiar medicamentos essenciais para o tratamento de doenças raras e potencialmente fatais.

Assim, na Austrália, os pacientes com doença de Pompe possuem acesso à alfa-*alglicosidase* por meio do programa LSDP.<sup>110</sup> De acordo com esse programa, pacientes com doença de Pompe de todas as formas podem receber o tratamento com alfa-*alglicosidase*, 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 escore 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. *Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia)***

Em fevereiro de 2007, o SMC avaliou o uso de alfa-*alglicosidase* em pacientes com doença de Pompe e se posicionou contra a utilização. O órgão considerou que a evidência disponível era insuficiente para avaliar o uso de alfa-*alglicosidase* em pacientes com doença de Pompe de início tardio, não recomendando o uso da tecnologia. É importante destacar que a evidência utilizada nessa avaliação era composta apenas por um estudo aberto não controlado com cinco pacientes, e não incluía o ECR LOTS e outros estudos de maior qualidade conduzidos e publicados posteriormente, e descritos no presente dossiê.

Apesar dessa recomendação negativa, na Escócia, a alfa-*alglicosidase* é disponibilizada sob financiamento pelo *National Services Scotland Inherited Metabolic Disorders*, uma estratégia financeira de compartilhamento de riscos.

## 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.<sup>114</sup>

A dose padrão da alfa-amilglicosidase 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 51.

**Tabela 51: Sumário das recomendações para o tratamento com terapia de reposição enzimática de acordo com a REBREPOM.**

Paciente	Recomendações
<b>Pacientes assintomáticos sem sinais clínicos objetivos</b>	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).
<b>Pacientes assintomáticos com sinais clínicos objetivos</b>	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).
<b>Pacientes sintomáticos</b>	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.
<b>Pacientes graves</b>	Se 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.
<b>Todos os pacientes</b>	Duração do tratamento: reavaliações anuais devem ser feitas para revisar a efetividade do tratamento.
<b>Todos os pacientes</b>	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.<sup>114</sup>

## **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".<sup>82</sup>

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. Além disso o problema foi contextualizado, ressaltando a importância de abordar necessidades não atendidas, agindo de forma racional e com eficiência, com definição de critérios para uso da tecnologia (protocolo) no momento de tomada de decisão sobre a incorporação.

A evidência clínica disponível sinaliza para uma redução importante da mortalidade, na ordem de 79% em termos relativos, que representa um NNT de 3,5 (ou redução absoluta de 28%) em quatro anos. Essa estimativa, procedente de revisão sistemática da literatura, é consistente com outras estimativas de estudos observacionais, e possui moderada qualidade de evidência, sendo um dado robusto e preciso, em especial dentro do contexto de doenças raras.

Dados oriundos de ensaio clínico são complementares a esses achados, mostrando 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, não sendo passível de ser captado no estudo LOTS, o qual acompanhou 90 pacientes por 78 semanas.

Em relação a avaliação econômica, foram desenvolvidos dois diferentes modelos, com razões de custo-efetividade incremental sendo de R\$ 3.678.296/AVG e de R\$ 1.545.165/AVG, sendo consistentes em análises de sensibilidade. A alfa-*glucosidase* provavelmente possui razão de custo-efetividade incremental semelhante à de outras doenças raras, como por exemplo, atrofia muscular espinhal, fibrose cística e mucopolisacaridoses.

Apesar do custo individual do tratamento ser elevado, da ordem de aproximadamente R\$ 700 mil anualmente para um paciente adulto, uma vez que o número

de pacientes é pequeno e o medicamento é altamente judicializado, o impacto orçamentário acaba sendo bastante inferior ao de outras doenças raras. Atualmente estimamos que cerca de 100 pacientes com doença de Pompe de início tardio são elegíveis ao tratamento, e o custo da medicação, para um período de cinco anos, será de aproximadamente R\$ 364 milhões de reais. Digno de nota, essa estimativa leva em conta critérios de início e de interrupção de tratamento semelhantes ao proposto pelo *Life Saving Drugs Program* do governo australiano, no qual estima que cerca de 80% dos pacientes sejam elegíveis, e que haja interrupção no tratamento de aproximadamente de 30% após dois anos.

Importante salientar que a alfa-*alglicosidase* é uma tecnologia com elevada taxa de judicialização, sendo responsável pelo gasto de R\$ 42,5 milhões em 2018 somente a nível federal; em 2019 a judicialização nos estados foi de aproximadamente R\$ 38 milhões, conforme levantamento realizado para a CONITEC pelo representante do CONASS; há ainda judicialização a nível municipal. Estimamos um custo com judicialização da ordem de R\$ 468 milhões entre 2022 e 2026, sem a garantia de que esses pacientes sejam adequadamente acompanhados e tratados. Considerando a economia com a judicialização, o impacto orçamentário é estimado em uma economia de R\$ 11,1 milhões para 2022 e de R\$ 116,7 milhões para o período de 2022 a 2026.

A alfa-*alglicosidase* para doença de Pompe de início tardio não foi avaliada formalmente pelo NICE, visto que foi registrada antes da implementação do processo atual de avaliação de tecnologias do país. Em outros países, a tecnologia foi incorporada dentro de programas específicos para doenças raras. A medicação está disponível na Austrália através do *Life Saving Drugs Program*. 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.

Importante esclarecer aspectos relacionados ao horizonte tecnológico. Em dezembro de 2021 a Sanofi obteve aprovação sanitária para o medicamento alfa-*alglicosidase* (Nexvizyme), não possuindo ainda aprovação, contudo, conforme

legislação, com expectativa de obtenção de preço lista igual ou superior ao Myozyme (alfa-  
alglicosidase). Contudo entendemos que no momento temos diversos pacientes em uso de  
alfa-  
alglicosidase, e consideramos que a definição sobre sua incorporação é prioritária  
frente a novas tecnologias que estão surgindo. Sobre essa questão, segue nosso  
compromisso futuro de manter o fornecimento da alfa-  
alglicosidase para o SUS, de forma a  
não deixar os pacientes e o sistema desassistido. Digno de nota, essa foi a postura da Sanofi  
em outras condições, como para a doença de Gaucher na qual a imiglucerase é um  
medicamento incorporado, e a aprovação posterior do eliglustate não ocasionou nenhum  
prejuízo ou falta de abastecimento.

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. Lista de materiais suplementares

---



### Apêndices:

- Apêndice 1 – Lista de estudos excluídos da revisão sistemática.
- Apêndice 2 – Diferenças entre a avaliação realizada no relatório de recomendação número 617 e o presente dossiê.

### Arquivos anexos:

- Diretriz\_LSDP\_Pompe - Diretriz australiana (Life Saving Drugs Program) de tratamento de doença de Pompe de início tardio.
- Mortalidade\_estimativas.xlsx – memória de cálculo das curvas de sobrevida e probabilidade de morte por ciclo, em Microsoft Excel.
- Pompe\_AIO.xlsx – modelo de avaliação do impacto orçamentário em Microsoft Excel
- Pompe\_modelo1 - análise base modelo de custo-efetividade (custo por AVG) no modelo 1, em Treeage.
- Pompe\_modelo2\_CE.trex – análise base modelo de custo-efetividade (custo por AVG) no modelo 2, em Treeage.
- Pompe\_modelo2\_CE\_probabilistica.trex – análise de sensibilidade probabilística do modelo de custo-efetividade (custo por AVG) no modelo 2, em Treeage.
- Pompe\_modelo2\_CU.trex – análise base modelo de custo-utilidade (custo por AVAQ) no modelo 2, em Treeage.
- Pompe\_modelo2\_CU\_probabilistica.trex – análise de sensibilidade probabilística do modelo de custo-utilidade (custo por AVAQ) no modelo 2, em Treeage.
- Resultados\_probabilistica.xlsx – resultados em Microsoft Excel das simulações das análises probabilísticas de custo-efetividade e de custo-utilidade do modelo 2.
- Suplemento\_LOTS.pdf - Material suplementar do estudo LOTS.

## 10.Referências

---

1. Kroos M, Pomponio RJ, van Vliet L, Palmer RE, Phipps M, Van der Helm R, et al. Update of the Pompe disease mutation database with 107 sequence variants and a format for severity rating. *Hum Mutat.* 2008;29(6):E13-26.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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>.
  11. van der Ploeg AT, Reuser AJJ. Pompe's disease. *Lancet Lond Engl.* 2008;372(9646):1342–53.
  12. 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.
  13. 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/>.
  14. 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.
  15. 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.
  16. Koeberl DD, Kishnani PS, Chen YT. Glycogen storage disease types I and II: treatment updates. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):159–64.
  17. 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.

18. Chan J, Desai AK, Kazi ZB, Corey K, Austin S, Hobson-Webb LD, et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab.* 2017;120(3):163–72.
19. Hagemans MLC, Winkel LPF, Hop WCJ, Reuser AJJ, Van Doorn PA, Van der Ploeg AT. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology.* 2005;64(12):2139–41.
20. Hagemans MLC, Winkel LPF, Van Doorn PA, Hop WJC, Loonen MCB, Reuser AJJ, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain J Neurol.* 2005;128(Pt 3):671–7.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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. 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).
25. 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.



26. 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.
27. 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.
28. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., organizadores. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Cochrane; 2020 [capturado em 6 jun. 2020]. Disponível em: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
29. 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.
30. 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>.
31. 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.
32. 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](https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf).
33. 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](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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. *Neurology*. 2017;88(16 Supplement):P1.120.
40. 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.
41. 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.
42. Diaz-Manera J, Attarian S, Borges J, Bouhour F, Chien Y, Choi Y, et al. Initial results of the avalglucosidase alfa phase 3 COMET trial in late-onset Pompe disease patients. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(s1):S78–9.

43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Gutschmidt K, Musumeci O, Díaz-Manera J, Chien Y-H, Knop KC, Wenninger S, et al. STIG study: real-world data of long-term outcomes of adults with Pompe disease under enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa. *J Neurol.* 2021;268(7):2482–92.
49. 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.
50. Korlimarla A, Lim J-A, McIntosh P, Zimmerman K, Sun BD, Kishnani PS. New insights into gastrointestinal involvement in late-onset Pompe disease: lessons learned from bench and bedside. *J Clin Med.* 2021;10(15):3395.

51. Kuperus E, Kruijshaar ME, Wens SCA, de Vries JM, Favejee MM, van der Meijden JC, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: A 5-year prospective study. *Neurology*. 2017;89(23):2365–73.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Orlikowski D, Falissard B, Laforêt P, van der Ploeg AT, Annane D. 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.
56. 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.
57. Pollissard L, DasMahapatra P, Baranowski E, Haack KA, Zhou T, Thibault N, et al. Mobility, usual activities and EQ-5D visual analogue score improvement with avalglucosidase alfa in Late-onset Pompe disease during the COMET trial. *Neuromuscul Disord*. 2021;31:S111.
58. 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.

59. 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.
60. Schoser B, Bratkovic D, Byrne B, Diaz-Manera J, Laforet T, Mozaffar T, et al. Efficacy and safety of cipaglucosidase alfa/ miglustat versus alglucosidase alfa/placebo in late-onset Pompe disease: PROPEL study. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(s1):S152.
61. 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.* 2020;43(6):1219–31.
62. 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.
63. 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.* 2020;267:3038–53.
64. 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.
65. 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.
66. van der Meijden JC, Gungör 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.

67. 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.
68. 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.
69. Vanherpe P, Fieuws S, D'Hondt A, Bleyenheuft C, Demaerel P, De Bleecker J, et al. Late-onset Pompe disease (LOPD) in Belgium: clinical characteristics and outcome measures. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):83.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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>.

75. Genzyme, a Sanofi Company. Pompe Disease Registry [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 maio [capturado em 4 jun. 2020]. Report No.: NCT00231400. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00231400>.
76. 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](https://clinicaltrials.gov); 2020 maio [capturado em 4 jun. 2020]. Report No.: NCT01710813. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01710813>.
77. 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](https://clinicaltrials.gov); 2013 ago [capturado em 6 jun. 2020]. Report No.: NCT01914536. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01914536>.
78. 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](https://clinicaltrials.gov); 2017 mar [capturado em 6 jun. 2020]. Report No.: NCT03045042. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03045042>.
79. BioMarin Pharmaceutical. A prospective, noninterventional, observational study of late-onset Pompe disease [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2016 out [capturado em 4 jun. 2020]. Report No.: NCT02221362. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02221362>.
80. Genzyme, a Sanofi Company. Alglucosidase alfa temporary access program [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2014 fev [capturado em 4 jun. 2020]. Report No.: NCT00520143. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00520143>.
81. Sarah B, Giovanna B, Emanuela K, Nadi N, Josè V, Alberto P. Clinical efficacy of the enzyme replacement therapy in patients with late-onset Pompe disease: a systematic review and a meta-analysis. *J Neurol* [Internet]. 2021 [capturado em 29 dez. 2021]; Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s00415-021-10526-5>.

82. Junges APP, Dornelles AD, da Veiga Pereira T, Krug B, Gonçalves C, Schwartz IVD. A meta-analysis of enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab.* 2021;132(2):S84.
83. 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.
84. Papadimas GK, Spengos K, Konstantinopoulou A, Vassilopoulou S, Vontzalidis A, Papadopoulos C, et al. Adult Pompe disease: clinical manifestations and outcome of the first Greek patients receiving enzyme replacement therapy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113(4):303–7.
85. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: sistema GRADE: manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [Internet]. Brasília: MS; 2014. Disponível em: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas?download=61>.
86. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1311–6.
87. Dornelles AD, Junges APP, Pereira TV, Krug BC, Gonçalves CBT, Llerena JC, et al. A systematic review and meta-analysis of enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. *J Clin Med.* 2021;10(21):4828.
88. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol.* 2013;260(4):951–9.
89. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol.* 2010;257(1):91–7.



90. Bembi B, Pisa FE, Confalonieri M, Ciana G, Fiumara A, Parini R, et al. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(6):727–35.
91. Hobson-Webb LD, Dearmey S, Kishnani PS. The clinical and electrodiagnostic characteristics of Pompe disease with post-enzyme replacement therapy findings. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2011;122(11):2312–7.
92. Korpela MP, Paetau A, Löfberg MI, Timonen MH, Lamminen AE, Kiuru-Enari SMK. A novel mutation of the GAA gene in a Finnish late-onset Pompe disease patient: clinical phenotype and follow-up with enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve.* 2009;40(1):143–8.
93. 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.
94. Vielhaber S, Brejova A, Debska-Vielhaber G, Kaufmann J, Feistner H, Schoenfeld MA, et al. 24-months results in two adults with Pompe disease on enzyme replacement therapy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113(5):350–7.
95. 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.
96. van Capelle CI, Winkel LPF, Hagemans MLC, Shapira SK, Arts WFM, van Doorn PA, et al. Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. *Neuromuscul Disord NMD.* 2008;18(6):447–52.
97. Yang C-C, Chien Y-H, Lee N-C, Chiang S-C, Lin S-P, Kuo Y-T, et al. Rapid progressive course of later-onset Pompe disease in Chinese patients. *Mol Genet Metab.* 2011;104(3):284–8.
98. Rossi M, Parenti G, Della Casa R, Romano A, Mansi G, Agovino T, et al. Long-term enzyme replacement therapy for pompe disease with recombinant human alpha-

- glucosidase derived from chinese hamster ovary cells. *J Child Neurol*. 2007;22(5):565–73.
99. Winkel LPF, Van den Hout JMP, Kamphoven JHJ, Disseldorp JAM, Remmerswaal M, Arts WFM, et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann Neurol*. 2004;55(4):495–502.
  100. de Vries JM, Brugma J-DC, Ozkan L, Steegers EAP, Reuser AJJ, van Doorn PA, et al. First experience with enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation in Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2011;104(4):552–5.
  101. 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.
  102. Kanters TA, van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Redekop WK, Rutten-van Mólken 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.
  103. Rohatgi A. WebPlotDigitizer: extract data from plots, images, and maps [Internet]. San Francisco, California, USA; 2019. Disponível em: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>.
  104. 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>.
  105. 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. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/PCDT\\_DoencaPompe\\_CP\\_13\\_2020.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/PCDT_DoencaPompe_CP_13_2020.pdf).

106. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2. ed. Brasília: MS; 2014.
107. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas completas de mortalidade [Internet]. 2020 [capturado em 20 nov. 2021]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>.
108. 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.
109. 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 Inherit Metab Dis*. 2011;34(5):1045–52.
110. 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>.
111. Marcondes B, Wilker E, Laredo F, Llerena J, Falavigna M. PRO6 Characteristics of late onset Pompe disease patients in latin america - a patient registry analysis. *Value Health*. 2020;23:S690–1.
112. 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.
113. Castanho W. Reforma cria trava para liberação de remédio no SUS via decisão judicial. *Folha de São Paulo* [Internet]. 12 abr. 2019 [capturado em 6 dez. 2020]; Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/mercado/2019/04/reforma-cria-trava-para-liberacao-de-remedio-no-sus-via-decisao-judicial.shtml>.

114. 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.