

# PROGRAMA DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO INSTITUCIONAL DO SUS

---

Alfa-*alglicosidase*

Indicação: Doença de Pompe

NATS Instituto Nacional de Cardiologia

Outubro de 2017

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>RESUMO EXECUTIVO</b>	<b>2</b>
	<b>CONTEXTUALIZAÇÃO</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>A DOENÇA</b>	<b>4</b>
<b>2.1</b>	<b>Aspectos clínicos da doença</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>TRATAMENTO RECOMENDADO</b>	<b>8</b>
<b>3.3</b>	<b>A tecnologia proposta: ALFA-ALGLICOSIDASE</b>	<b>9</b>
<b>4.</b>	<b>ANÁLISE DE EVIDÊNCIA</b>	<b>12</b>
	<b>Critérios de inclusão</b>	<b>13</b>
	<b>Base de dados</b>	<b>13</b>
	Quadro 1 - Termos utilizados na busca	<b>14</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS</b>	<b>15</b>
	Figura 1 Fluxograma da seleção de estudos	<b>16</b>
<b>6</b>	<b>RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS</b>	<b>20</b>
<b>7</b>	<b>CUSTOS</b>	<b>22</b>
	Quadro 4 – Estimativa de custo de tratamento com alfa-alglicosidase para 30 dias e 1 ano	<b>23</b>
<b>8</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>24</b>
<b>9</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>25</b>
	<b>ANEXO I</b>	<b>28</b>

## 1 RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia e indicação:** A terapia de reposição enzimática é o primeiro tratamento específico para a doença de Pompe, podendo diminuir a velocidade ou mesmo impedir a progressão da doença. A terapia de reposição enzimática é administrada por meio de infusões periódicas de alfa-*glucosidase*, uma enzima semelhante à *α*-glucosidase ácida humana, produzida por meio da técnica de DNA recombinante.

**Demandante:** Conselho Nacional de Justiça.

**Contexto:** A doença de Pompe é uma doença de depósito lisossomal que se caracteriza por defeitos da enzima alfa-*glucosidase*, resultando acúmulo intracelular de glicogênio, principalmente nos músculos. São descritas a forma infantil (mais grave, com falência cardiorrespiratória e óbito, se não tratada, dentro do primeiro ano de vida) e tardia (adultos). Trata-se de uma desordem de múltiplos sistemas e assim é melhor gerenciada por uma equipe multidisciplinar. Os tratamentos sintomáticos devem ser individualizados, vistos os variados sintomas que se expressam em cada pessoa em particular. Apesar de pouco frequente, a forma infantil da doença de Pompe não tratada é letal. A disponibilidade de tratamento eficaz se iniciado prontamente ao diagnóstico obriga a que este seja confirmado o mais rápido possível.

**Pergunta:** A alfa-*glucosidase* é eficaz e segura para o tratamento da doença de Pompe, melhorando as funções do músculo cardíaco e esquelético, função pulmonar, e a qualidade de vida do paciente?

**Evidências científicas: Metodologia:** Foi realizada uma busca nas bases de dados primárias *Medline, Embase, Lilacs, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Cochrane*, sem restrições.

**Resultado dos Estudos Selecionados e Agrupados:** em um ensaio clínico randomizado comparando terapia de reposição enzimática de alfa-*glucosidase* (20 mg/Kg) com placebo por 78 semanas, os resultados favoreceram a alfa-*glucosidase* (um aumento de  $28,1 \pm 13,1$  m no teste de caminhada de 6 minutos e um aumento absoluto de  $3,4 \pm 1,2$  % na capacidade vital forçada (CVF);  $p = 0,03$  e  $p = 0,006$ , respectivamente). Em outra revisão sistemática observou-se que os pacientes tratados com alfa-*glucosidase* apresentaram uma taxa de mortalidade cinco vezes menor do que os pacientes não tratados (razão de taxa: 0,21; IC 95% 0,11, 0,41). A terapia de reposição enzimática de alfa-*glucosidase* tem um efeito benéfico em pacientes com DP de início tardio como demonstrado por meio de melhorias na sobrevida e ambulação mantidas ao longo tempo, bem como na prevenção de deterioração nas funções respiratórias. Em uma população de bebês com doença avançada, infusões quinzenais prolongaram a sobrevida e a sobrevida livre de ventilação invasiva. O tratamento também melhorou os índices de cardiomiopatia, habilidades motoras e independência funcional.

**Qualidade das Evidências:** a qualidade das evidências foi classificada como muito baixa.

**Considerações Finais:** As evidências limitadas para o tratamento da doença de Pompe com terapia de reposição enzimática de alfa-*glucosidase* sugerem eficácia em pacientes com algumas condições clínicas e que não apresentam material imunológico de reação cruzada negativo. A ocorrência rara da doença representa um desafio para a obtenção de dados de eficácia. A alfa-*glucosidase* é o único tratamento específico para a doença, e a forma infantil da doença de Pompe é a mais grave e letal. O balanço entre a qualidade limitada das evidências e os benefícios demonstrados é favorável, em especial pela melhora clínica, redução de

mortalidade e pelos benefícios intangíveis. Recomenda-se a revisão deste parecer a cada 2 anos. Na ausência de diretrizes oficiais, sugere-se a adoção dos critérios definidos pela Rede Brasileira de Estudos da Doença de Pompe (REBREPOM) para administração do medicamento resumida a seguir: os pacientes só devem fazer terapia de reposição enzimática com alfa-*glucosidase* quando os sintomas iniciaram com fraqueza muscular detectada por exame específico; pacientes sintomáticos devem fazer terapia de reposição enzimática com alfa-*glucosidase* se existir redução na capacidade vital forçada acima de 10% na posição supina; pacientes com sintomas graves, se recomenda o tratamento por 1 ano, seguido da avaliação da eficácia da terapia. Em todos os casos de tratamento os pacientes devem ser reavaliados após 1 ano pela possibilidade de perda da eficácia.

**Recomendação: FRACA** a favor da tecnologia.

## CONTEXTUALIZAÇÃO

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde. Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e a segurança da alfa-*glucosidase* para Doença de Pompe. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) da alfa-*glucosidase*. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia, efetividade e segurança da alfa-*glucosidase* especificamente para Doença de Pompe, devendo-se considerar que a avaliação da alfa-*glucosidase* para outras doenças extrapola o escopo (pergunta PICO) deste parecer.

## 2 A DOENÇA

A deficiência de alfa-*glucosidase* ácida (AAG), é chamada de doença de Pompe (DP), ou deficiência da maltase ácida, ou doença de armazenamento de glicogênio tipo II, ou ainda glicogenose tipo II. É uma desordem autossômica recessiva causada por mutações no gene que codifica a enzima alfa-1,4-*glucosidase* de ácido lisossômico, com uma incidência de aproximadamente 1:40.000 nascidos vivos. A deficiência de AAG, enzima responsável pela hidrólise de glicogênio lisossomal, acarreta uma atividade insuficiente e resulta no acúmulo de

glicogênio em muitos tecidos do corpo, principalmente tecido muscular, incluindo músculo liso, esquelético e cardíaco<sup>1</sup>.

Na DP as mutações no gene que codifica a enzima AAG podem levar a falta ou redução de atividade da mesma, resultando em acúmulo de glicogênio dentro do lisossoma, o que origina danos nas células e disfunções orgânicas. Como consequência, os indivíduos afetados pela DP não são capazes de degradar o glicogênio levando ao acúmulo em vacúolos de armazenamento. O acúmulo de glicogênio dentro dos lisossomas pode ocorrer especialmente em células de tecido muscular, levando à destruição celular e ao comprometimento da função contrátil das fibras musculares. O excesso de glicogênio nos tecidos ocasiona dificuldades na respiração, locomoção, fala e audição<sup>1</sup>.

Distinguem-se na DP formas clássicas de apresentação clínica: infantil, juvenil e do adulto, havendo, de um modo geral, uma correlação inversa entre o nível de atividade enzimática residual e a gravidade clínica. A deficiência de AAG na forma infantil clássica se apresenta com cardiomiopatia hipertrófica (uma porção do músculo cardíaco – miocárdio hipertrofiado causando uma deficiência na função do coração), bem como uma forma juvenil e adulta, de início mais tardio, que tipicamente não apresentam manifestações cardíacas<sup>1</sup>.

Na forma infantil as manifestações iniciam-se nos primeiros meses de vida e caracterizam-se por envolvimento cardíaco progressivo (miocardiopatia hipertrófica com cardiomegalia maciça) e hipotonia muscular grave generalizada. Com uma idade média de 4 meses as manifestações clínicas podem ser: cardiomegalia (92%), dificuldade respiratória (78%), fraqueza muscular (63%), dificuldade de alimentação (57%) e prejuízo no crescimento e desenvolvimento da criança (53%)<sup>2</sup>. A hepatomegalia também pode estar presente e geralmente é devida à insuficiência cardíaca. A morte por falência cardiorrespiratória, ocorre habitualmente no primeiro ou segundo ano de vida. Nestes doentes, a atividade enzimática é mínima (geralmente menor que 1%) ou completamente ausente<sup>1</sup>.

A DP de início tardio pode se apresentar em qualquer idade, mesmo em pacientes com mutações genéticas idênticas, o que sugere que fatores secundários não bem esclarecidos influenciam o curso clínico da doença. Nas formas juvenil e do adulto a gravidade clínica é muito variável. A atividade enzimática também é variável, porém habitualmente é inferior a 30% do normal. Estes doentes apresentam tipicamente uma miopatia mais marcada ao nível das cinturas escapular e pélvica, com comprometimento precoce do diafragma e dos músculos intercostais, podendo levar à hipoventilação. Ao contrário da forma infantil, nestes doentes o envolvimento cardiovascular é pouco frequente (inferior a 10% dos casos). Na forma juvenil, a morte ocorre predominantemente por insuficiência respiratória durante a segunda ou terceira

décadas de vida. Na forma adulta é mais difícil prever as comorbidades e a sobrevida. Estas dependerão da idade em que os sintomas surgiram e da sua gravidade, sendo que quanto mais tardio o início, mais lenta a progressão da doença<sup>1</sup>.

No Brasil os pacientes que sofrem com doenças raras são beneficiados pela Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica, lançada pelo Ministério da Saúde em 2009. Em torno de 80% das doenças raras a origem é genética como a DP, e quando existe tratamento estes são de eficácia limitada, complexos e caros, sendo um desafio para o Sistema Único de Saúde (SUS). Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)<sup>3</sup> são os documentos que permitem o atendimento destas doenças pelo SUS. Já existem 26 PCDT para doenças raras e o PCDT para DP está em processo de elaboração segundo o Portal Brasil<sup>4</sup>. Em 2014 o Ministério da Saúde publicou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS (Portaria GM/MS nº 199 de 30/01/2014) com o objetivo de *“organizar a atenção às pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde, o que permitirá reduzir o sofrimento dos afetados e o ônus emocional sobre os pacientes e seus familiares, permitindo ao gestor de saúde a racionalização de recursos”*<sup>5</sup>. Segundo a Academia Brasileira de Neurologia o Brasil tinha 120 pacientes diagnosticados com DP em 2015<sup>6</sup>.

## 2.1 Aspectos clínicos da doença

### Sinais e Sintomas da DP

As manifestações clínicas da DP abrangem: miopatia progressiva, que é precedida de mialgias e câibras musculares, hipotonia, sinal de Gowers presente (fraqueza dos músculos proximais, especificamente dos membros inferiores), intolerância a exercícios, alterações posturais e aparecimento de movimentos compensatórios em virtude da substituição progressiva de um tecido contrátil por um tecido fibrótico. A extensão e a distribuição da fraqueza muscular dependem da gravidade da doença. Frequentemente ela envolve todos os membros, é simétrica, sendo maior nos músculos proximais e nos membros inferiores<sup>1</sup>.

A falência respiratória é a principal causa de morbidade e mortalidade, podendo ocorrer alterações respiratórias durante o sono, síndrome da apneia, hipopneia do sono, sonolência diurna e cefaleia matinal, dispneia de esforço, ortopneia e infecções respiratórias frequentes<sup>1</sup>.

Apesar da DP ter um amplo diagnóstico diferencial e ser uma doença rara, deve-se ter em mente que se há tratamento para a doença de base, que impede a sua progressão, o diagnóstico de DP deve sempre ser cogitado<sup>1</sup>.

Outras manifestações mais incomuns para DP tipo adulto também foram descritas como: hemorragia subaracnóide com ruptura de aneurisma cerebral, disfagia, dificuldade para mastigar, perda de peso, cardiomegalia, alterações eletrofisiológicas, arritmias, Síndrome de Wolf-Parkinson-White e hepatomegalia<sup>1</sup>.

### **Diagnóstico da DP**

O diagnóstico etiológico da DP é feito através do ensaio enzimático com quantificação dos níveis de AAG, também pode ser realizada a investigação molecular da mutação em questão, apesar de que mais de 350 mutações já foram identificadas. A identificação da mutação permite o diagnóstico pré-natal e dos portadores são na família. Deve-se suspeitar do diagnóstico de DP de início precoce em crianças que apresentem hipotonia profunda e insuficiência cardíaca<sup>1</sup>.

O diagnóstico precoce da DP é determinante para o bom prognóstico, visto que se trata de uma das poucas miopatias em que a evolução natural pode ser modificada em virtude da terapia de reposição enzimática (TRE)<sup>1</sup>.

Por se tratar de uma doença genética de herança autossômica recessiva, que não tem cura, a procura de outros afetados na família, no caso de DP é imprescindível, representando ferramenta essencial para o diagnóstico precoce dessa doença<sup>1</sup>.

Deve-se suspeitar da forma tardia da DP em jovens e adultos com fraqueza muscular progressiva na altura do quadril e da cintura. O eletromiograma é característico, com evidências de descargas miopáticas que às vezes são associadas a abundantes descargas repetitivas miotônicas e complexas, mais proeminentes nos músculos paraespinais. A capacidade vital forçada (CVF) no teste de função pulmonar tipicamente está reduzida substancialmente em adultos<sup>1</sup>.

A atividade da enzima AAG pode ser medida em glóbulos brancos ou em amostras de sangue secas. Este ensaio está disponível em laboratórios clínicos que realizam diagnósticos bioquímicos e genéticos e é uma ferramenta de detecção confiável para o diagnóstico de todas as formas de DP. A medida da atividade de AAG em outro tecido (fibroblasto da pele ou músculo) é útil quando os resultados do ensaio realizado em uma amostra de sangue são ambíguos ou se encontram na faixa indeterminada<sup>1</sup>.

O sequenciamento de genes é o teste preferido para confirmar o diagnóstico, pois ele está rotineiramente disponível, é menos invasivo, pode fornecer informações de genótipo-fenótipo e em alguns casos pode ajudar a prever o estado do material imunológico reativo (quantidade de produção de AAG endógena residual). O ensaio da atividade da enzima AAG em fibroblastos pode ser realizado como teste de confirmação em pacientes que requerem biópsia

cutânea para análises baseadas em anticorpos para determinar o estado do material imunológico reativo. A medida da atividade de AAG no músculo obtido por biópsia é outra opção para confirmar o diagnóstico, mas essa abordagem é complicada pela invasividade e pelo potencial de falsos positivos<sup>1</sup>.

### 3 TRATAMENTO RECOMENDADO

A busca por terapias que visam melhorar a função dos músculos cardíaco e esquelético, tem por objetivo melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos por esta doença. Digoxina, agonistas beta adrenérgicos, ou inibidores da enzima conversora da angiotensina, além de diuréticos, geralmente são utilizados, em pacientes que apresentam cardiomiopatia dilatada. Na DP de início tardio, os pacientes devem receber terapia física, psicossocial, nutricional, respiratória e demais terapias necessárias, de acordo com os sintomas apresentados. O tratamento nutricional envolve uma dieta com alto teor de proteínas e baixo teor de carboidratos<sup>7</sup>.

O único tratamento específico para a DP consiste na terapia de reposição enzimática (TRE) com alfa-*alglicosidase*. A dose padrão é de 20 mg / kg administrada por via intravenosa a cada duas semanas, aumentando para 20 mg / kg, uma vez por semana, em pacientes com uma resposta fraca à terapia inicial. Uma dose mais alta com 40 mg / kg semanalmente ainda está sendo investigada. Uma equipe de cuidados multidisciplinar é muitas vezes útil para a coordenação dos cuidados, com o apoio da medicina de reabilitação; cardiologia; pneumologia; ortopedia; nutrição; terapia física, ocupacional e fonoaudiologia. Muitos pacientes necessitam de algum nível de suporte respiratório. A ventilação não invasiva durante o sono pode melhorar a hipoxemia noturna e a hipercapnia (aumento de gás carbônico no sangue arterial) diurna em alguns pacientes com doença tardia. Alguns pacientes podem exigir níveis aumentados de suporte respiratório não invasivo e podem progredir necessitando ventilação mecânica<sup>1</sup>.

A TRE é feita com alfa-*alglicosidase* ácida humana recombinante (rhAAG, também chamada alfa-*alglicosidase*), medicamento obtido a partir de um substrato biológico, neste caso, células de ovário de hamster chinês. Foi aprovado pela *US Food and Drug Administration* (FDA) em 2006 para uso em crianças com deficiência de AAG (forma infantil) e depois teve sua aprovação ampliada para todas as idades, incluindo a doença de início tardio, em 2014<sup>1</sup>.

O resultado do tratamento da DP na forma infantil é afetado pelo status do material imunológico medido pela reação cruzada (MIRC). Pacientes com MIRC negativo apresentam uma quantidade maior de anticorpos que podem prejudicar a eficácia do tratamento.<sup>1</sup>

### 3.3 A tecnologia proposta: ALFA-ALGLICOSIDASE

Foi identificado apenas um produto registrado e comercializado no Brasil<sup>8</sup>:

Nome comercial: MYOZYME

Empresa: Sanofi-Aventis Farmacêutica LTDA.

Registro na ANVISA: 1130011940011

Vencimento do registro: 11/2022

Fabricantes: internacionais (Sem fabricantes nacionais).

Apresentação: 50 mg pó liofilizado para solução injetável – um frasco-ampola contendo 52,5 mg de alfa-alglicosidase, com uma dose extraível de 50 mg após reconstituição<sup>9</sup>.

A aplicação do medicamento é de uso restrito a unidades hospitalares frente ao risco de eventos adversos graves. Está indicado para ser usado em crianças e adultos. A alfa-alglicosidase é uma enzima produzida por biotecnologia para reposição da enzima natural AAG, que age quebrando as moléculas de glicogênio que estão acumuladas nos lisossomas, facilitando com que este seja eliminado. Possui indicação exclusiva para doença de Pompe<sup>9</sup>.

#### Eventos Adversos<sup>9</sup>

Pacientes com **hipersensibilidade** à AAG podem apresentar reações graves, inclusive anafiláticas e com risco de vida para o paciente, por isso a recomendação para administração hospitalar com suporte e supervisão médica adequados.

**Reações à infusão** podem ocorrer durante ou dentro de poucas horas após a administração, independentemente de pré tratamento com antihistamínicos, antipiréticos ou corticosteroides. Quando ocorrerem reações de infusão graves, a infusão deve ser

imediatamente interrompida, e medidas de assistência médica apropriadas, incluindo equipamento de ressuscitação cardiopulmonar, devem estar disponíveis.

**Imunogenicidade** (formação de anticorpos). Pacientes com a forma infantil da DP, tratados com doses maiores, apresentaram tendência a desenvolver resposta mais intensa de anticorpos neutralizantes e mais reações à infusão.

**Risco de arritmia cardíaca e de morte súbita** - arritmia cardíaca, incluindo fibrilação ventricular, taquicardia e bradicardia ventricular, resultando em parada cardíaca ou óbito ou requerendo ressuscitação cardíaca ou desfibrilação.

**Uso na gravidez e amamentação.** Não foram realizados estudos clínicos adequados. Só usar na gravidez se estritamente necessário.

**Uso em idosos.** Não foram realizados estudos com pacientes acima de 65 anos de idade.

#### **Reações observadas na forma infantil<sup>9</sup>**

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): penetração de oxigênio reduzida, aumento do ritmo cardíaco, respiração acelerada, tosse, vômito, coceira, erupções na pele, ruborização da superfície da pele e febre.

Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento do ritmo cardíaco, pressão sanguínea aumentada, febre, coloração azulada da pele devido à diminuição da oxigenação do sangue, tremor, ânsia de vômito, náusea, vermelhidão, erupção maculopapular da pele, erupção macular da pele, erupção papular da pele, irritação da pele, palidez, irritabilidade, calafrio e agitação.

Reações sérias de infusão foram relatadas incluindo coceira, roncosp no peito, aumento do ritmo cardíaco, cianose, dificuldade para respirar, respiração acelerada, inchaço ao redor dos olhos e aumento da pressão arterial.

#### **Reações observadas na DP de início tardio<sup>9</sup>**

Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento da pressão arterial, tontura, formigamento, dor de cabeça, aperto na garganta, diarreia, vômito, náusea, coceira, erupção papular de pele, irritação da pele, secreção de suor excessiva, espasmo muscular, contração muscular, dor muscular, ruborização da superfície da pele, febre, desconforto torácico, inchaço periférico (pernas e braços), inchaço local, cansaço, sensação de calor e hipersensibilidade.

Reações adversas graves reportadas em quatro pacientes foram: edema subcutâneo, desconforto no peito, aperto na garganta, dor no peito não cardíaca e taquicardia supraventricular.

### **Reações observadas pós-comercialização<sup>9</sup>**

Hipersensibilidade significativa e reações anafiláticas têm sido relatadas. Também foram relatados os seguintes sinais e sintomas: dificuldade para respirar, respiração ofegante, parada respiratória, desconforto respiratório, interrupção da respiração, som anormal ao respirar, falta de ar, saturação de oxigênio diminuída, breves episódios de parada cardíaca, diminuição da pressão arterial, diminuição do ritmo cardíaco, aumento do ritmo cardíaco, coloração azulada da pele devido à diminuição de oxigênio, contração dos vasos sanguíneos, ruborização da superfície da pele, dor torácica, desconforto no peito, aperto na garganta, edema subcutâneo, inchaço da faringe, inchaço da face, inchaço de pernas e braços, coceira e erupção da pele.

Reações à infusão (Farmacovigilância): conjuntivite, inchaço local/periférico, dor abdominal e dor nas juntas.

Reações adversas adicionais incluem proteinúria (presença aumentada de proteína na urina) e síndrome nefrótica (uma elevação exagerada da permeabilidade dos glomérulos renais às proteínas, ocasionando proteinúria).

Reações recorrentes consistindo de sintomas semelhantes aos da gripe ou uma combinação de eventos, como febre, calafrios, mialgia (dores musculares), artralgia (dores nas articulações), dor ou fadiga, que ocorrem após o término da infusão e geralmente duram alguns dias. Síndrome nefrótica foi observada em poucos pacientes que tinham títulos elevados de anticorpos do tipo imunoglobulina G (IgG).

### **MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO (MHT)**

No Brasil a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) coordena as ações de monitoramento de tecnologias novas e emergentes no setor saúde visando a antecipação de demandas por tecnologias a serem incorporadas e a indução da inovação tecnológica. As informações são disponibilizadas por meio do espaço virtual RADAR. Até a conclusão deste parecer nenhum alerta ou informe relacionado a DP foi publicado<sup>10</sup>.

O centro de MHT do Reino Unido (*NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre*), em julho de 2016, publicou um informe sobre o medicamento em estudo alfa-reveglucosidase, como opção de tratamento para DP. Estão sendo realizados ensaios clínicos de fase III, e a alfa-reveglucosidase é administrada por via intravenosa, na dose de 20 mg / kg a cada 2 semanas durante 24 semanas. O medicamento ainda não possui autorização de comercialização na União Européia para qualquer indicação, e é denominado medicamento órfão na Europa e Estados Unidos. Segundo este informe, na opinião de especialistas as opções de tratamento existentes para a doença de Pompe não são curativas, e há necessidade de melhorar sua eficácia. Tanto em fase tardia quanto na infantil, a progressão da doença ocorre em alguns ou na maioria dos pacientes mesmo em tratamento com o medicamento existente. Se for licenciada, a alfa-reveglucosidase oferecerá uma opção de tratamento adicional para pacientes com DP de início tardio<sup>11</sup>.

#### 4. ANÁLISE DE EVIDÊNCIA

##### Pergunta de pesquisa

A alfa-arglicosidase é eficaz e segura para o tratamento da doença de Pompe, melhorando as funções do músculo cardíaco e esquelético, função pulmonar, e a qualidade de vida do paciente?

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

<b>População</b>	pacientes portadores de doença de Pompe
<b>Intervenção</b>	Alfa-arglicosidase
<b>Comparador</b>	Placebo ou terapias inespecíficas
<b>Desfechos</b>	melhora das funções dos músculos cardíacos e esqueléticos, função pulmonar, melhoria da qualidade de vida, e mortalidade.

##### ESTRATÉGIA DE BUSCA

Os termos de busca e o número de estudos identificados estão listados no quadro 1.

### **Critérios de inclusão**

Não foram excluídos estudos com base em data de publicação, idioma ou faixa etária. Os critérios de inclusão para este estudo foram:

- I. População do estudo com DP;
- II. Uso de alfa-*glucosidase*;
- III. Ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas ou estudos de coorte.

### **Base de dados**

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: *Medline*, *EMBASE*, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, *LILACS* e *Cochrane*. Manualmente, foram consultadas publicações do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* e diretrizes nacionais e internacionais.

Quadro 1 - Termos utilizados na busca

Base	Termos	Estudos	
		Recuperados	Selecionados
<i>Medline</i>	("glycogen storage disease type ii"[MeSH Terms] OR ("glycogen"[All Fields] AND "storage"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "type"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "glycogen storage disease type ii"[All Fields] OR ("pompe"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "pompe disease"[All Fields]) AND ("glucan 1,4-alpha-glucosidase"[MeSH Terms] OR ("glucan"[All Fields] AND "1,4-alpha-glucosidase"[All Fields]) OR "glucan 1,4-alpha-glucosidase"[All Fields] OR ("glucan"[All Fields] AND "1,4"[All Fields] AND "alpha"[All Fields] AND "glucosidase"[All Fields]) OR "glucan 1,4 alpha glucosidase"[All Fields])	201	05
<i>EMBASE</i>	'glycogen storage disease type 2'/exp AND ('alpha glucosidase'/exp OR '1, 4 alpha d glucosidase' OR '1, 4 alpha dextro glucosidase' OR '1, 4 alpha glucosidase' OR 'alpha d glucosidase' OR 'alpha d glucoside glucohydrolase' OR 'alpha dextro glucosidase' OR 'alpha glucohydrolase' OR 'alpha glucosidase' OR 'alpha glucosidases' OR 'alpha glucoside glucohydrolase' OR 'alpha glucoside hydrolase' OR 'alpha glycohydrolase' OR 'alpha-glucosidases' OR 'e.c. 3.2.1.20' OR 'glucoinvertase' OR 'glucosidosucrase' OR 'maltase' OR 'maltase glucoamylase' OR 'maltase-glucoamylase' OR 'glucosidase'/exp OR 'acid glucosidase' OR 'glucohydrolase' OR 'glucosidase' OR 'glucosidases') AND ('comparative study'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'types of article'/exp OR 'controlled study'/exp) AND [embase]/lim	1157	9
<i>CRD</i>	'Pompe disease'	9	1
<i>Lilacs</i>	(tw:(Doença de Depósito de Glicogênio Tipo II)) AND (tw:(glucosidases))	6	0
<i>Cochrane</i>	'Pompe disease'	0	0

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada, foi utilizado o critério do GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), conforme Tabela 2.

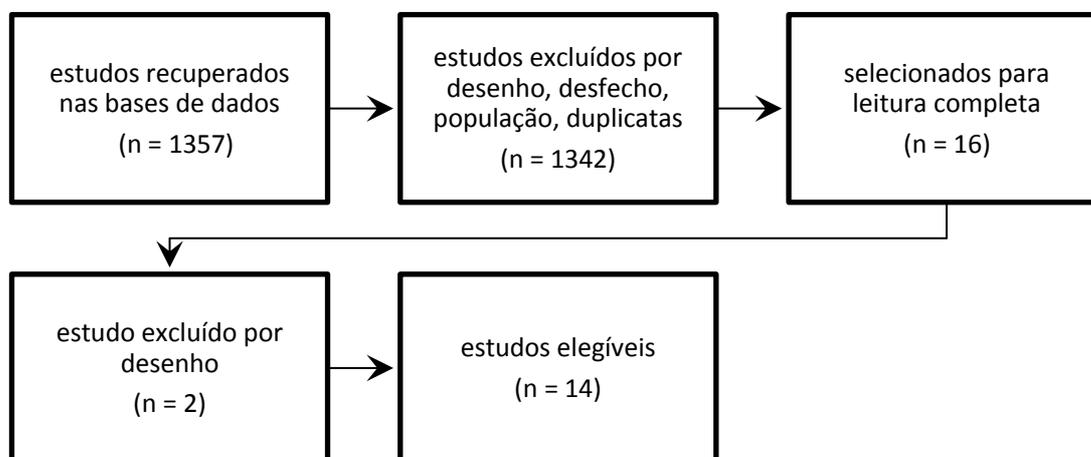
Tabela 2- Avaliação da qualidade da evidência e força das recomendações

<b>CLASSIFICAÇÃO DO GRADE PARA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS</b>
Alta qualidade - pesquisa adicional terá pouca probabilidade de mudar a estimativa de efeito
Qualidade Moderada - pesquisa adicional poderá ter um impacto importante e mudar a estimativa de efeito
Baixa qualidade- pesquisa adicional muito provavelmente terá importante impacto e modificar a estimativa de efeito.
Qualidade muito baixa - qualquer estimativa de efeito é muito incerta
<b>RECOMENDAÇÕES</b>
<b>FORTES</b> - Quando os efeitos benéficos claramente ultrapassam os eventos adversos ou vice-versa
<b>FRACAS</b> - quando balanço entre risco e benefício é incerto, seja pela baixa qualidade das evidências, seja porque os dados aproximam os riscos e benefícios.

## 5 RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A estratégia de busca descrita retornou um total de 1373 estudos. Dentre os estudos com leitura completa do texto, uma revisão sistemática foi excluída por se tratar de diretriz para elaborar revisão sistemática sobre a doença de Pompe. Foram identificados apenas 2 ensaios clínicos randomizados (figura 1).

Figura 1 Fluxograma da seleção de estudos



Com a estratégia de busca proposta foi localizado um ensaio clínico randomizado realizado por van der Ploeg et al.<sup>12</sup> que comparou TRE de AAG (20 mg/Kg ) com placebo por 78 semanas. Foi um estudo multicêntrico (8 centros nos Estados Unidos e Europa), financiado pelo fabricante, com 90 pacientes com idade de 8 anos ou mais, em tratamento ambulatorial e sem ventilação invasiva. Os desfechos primários foram distância percorrida durante um teste de caminhada de 6 minutos e % de capacidade vital forçada (CVF). Os resultados favoreceram a AAG (um aumento de  $28,1 \pm 13,1$  m no teste de caminhada de 6 minutos e um aumento absoluto de  $3,4 \pm 1,2$  % na CVF;  $P = 0,03$  e  $P = 0,006$ , respectivamente); eventos que ocorreram apenas em pacientes que receberam AAG, incluíram reações anafiláticas e reações associadas à infusão, urticária, rubor, hiperidrose, desconforto no tórax, vômitos e aumento da pressão arterial (ocorreu em 5 a 8% dos pacientes). Limitações: apesar da amostra ser grande para doenças raras, o número de pacientes foi pequeno para avaliar a progressão clínica de uma doença heterogênea, seria necessário um tempo de acompanhamento maior para confirmar os resultados além de um possível efeito de deterioração muscular próprio da evolução da doença<sup>12</sup>.

Para avaliar a evidência de eficácia da AAG em relação à sobrevida, função motora e respiratória em pacientes com DP de início tardio comparada à progressão natural da doença, Schoser et al<sup>13</sup> realizaram uma revisão sistemática da literatura onde identificaram estudos que avaliaram a mortalidade, a capacidade vital forçada (% CVF), ou o teste de caminhada de 6

minutos (6MWT) entre pacientes tratados e não tratados. A mortalidade foi modelada usando modelos de Poisson para cada grupo de tratamento. Foram selecionados 19 estudos, incluindo 438 pacientes com tempo de acompanhamento com duração média de 45,7 meses. Os pacientes tratados com AAG nesses estudos apresentaram uma taxa de mortalidade cinco vezes menor do que os pacientes não tratados (razão de taxa: 0,21; IC 95% 0,11, 0,41). Na média, o percentual da CVF diminuiu consistentemente entre os pacientes não tratados, incluindo uma redução de 2,3% após 12 meses de seguimento e 6,2% após 48 meses. Isso contrasta com os tratados com AAG que, em média, melhoraram rapidamente, com um aumento de 1.4% de CVF após 2 meses, seguida por uma lenta regressão de volta à linha de base ao longo de um período de três anos. No entanto, a diferença relativa entre aqueles tratados e os não tratados cresceu ao longo do tempo, de 4,5% CVF após 12 meses a 6% CVF após 48 meses. No 6MWT, pacientes tratados com AAG apresentaram em média uma melhora maior em relação aos não tratados com um aumento médio de 50 metros em relação à linha de base. Os resultados sugerem que os pacientes tratados com AAG tem um maior benefício ao longo dos primeiros 20 meses de tratamento, com sua estabilização substancial nos anos seguintes. Em comparação, os pacientes não tratados não demonstraram melhoria do 6MWT ao longo do tempo. AAG tem um efeito benéfico em pacientes com DP de início tardio como demonstrado por meio de melhorias na sobrevida e ambulação mantidas ao longo tempo, bem como na prevenção de deterioração nas funções respiratórias.<sup>13</sup>

Em uma revisão de 33 casos de DP infantil em uma coorte do Reino Unido realizada por Broomfield<sup>14</sup>, na avaliação de linha de base, 79% estavam em insuficiência cardíaca e 70% apresentaram sinais radiológicos de colapso pulmonar focal. A taxa de sobrevivência global foi de 60%, a sobrevida livre de ventilação foi de 40%. O acompanhamento médio dos sobreviventes foi de 4 anos (faixa de 6 meses a 13,5 anos). O estado MIRC negativo de 45% dos pacientes impactou em todas as medidas de resultado. A falha na melhoria dos desfechos foi relacionada à morte e à falta de deambulação; e a dilatação ventricular esquerda foi um fator de risco para a sobrevivência sem ventilação<sup>14</sup>.

Anderson et al.<sup>15</sup> realizaram um estudo de coorte longitudinal que incluiu 83% dos pacientes com DP de início tardio na Inglaterra, com dados retrospectivos e prospectivos. Uma associação foi encontrada entre o tempo de TRE e aumentos significativos na distância percorrida nos 6MWT ( $p < 0,001$ ) e pontos de força muscular ( $p < 0,001$ ). Melhorias em ambas as medidas foram observadas durante os primeiros 2 anos de tratamento com TRE. Esses dados fornecem mais algumas evidências da eficácia da TRE em adultos com DP de início tardio<sup>15</sup>.

Entre 2002 e 2009 foi realizado um estudo prospectivo por Güngör et al.<sup>16</sup> com 268 pacientes para realizar análises de sobrevivência a partir do momento do diagnóstico e do período de entrada no estudo usando curvas de Kaplan-Meier e regressão de riscos proporcionais de Cox. A idade média na entrada do estudo foi de 48 anos (faixa 19-79 anos). A sobrevivência média após o diagnóstico foi de 27 anos, enquanto a idade média no diagnóstico foi de 38 anos. Durante o seguimento, vinte e três pacientes morreram antes da TRE, com idade média de morte de 55 anos (intervalo de 23-77 anos). Uso de cadeira de rodas ou suporte respiratório e pontuação dos pacientes na *Rotterdam Handicap Scale* (RHS - fornece informações sobre mobilidade, independência física, ocupação e integração social) foram identificados como fatores prognósticos para a sobrevivência. A sobrevivência de cinco anos para pacientes sem cadeira de rodas ou suporte respiratório foi de 95%, em comparação com 74% em pacientes que estavam sujeitos a cadeiras de rodas e utilizavam suporte respiratório. Em um subgrupo holandês de 99 pacientes, compararam o número observado de óbitos com o número esperado de mortes na população em geral correspondente à idade e ao sexo. O estudo concluiu que os adultos não tratados com DP apresentaram maior mortalidade do que a população em geral e que suas condições clínicas são os mais importantes fatores associados à mortalidade<sup>16</sup>.

Em estudo de coorte retrospectivo realizado por Stepien et al.,<sup>17</sup> o tratamento com TRE com AAG foi associado com uma alteração não significativa nos testes de capacidade vital forçada e 6MWT no final de um período de terapia de 5 anos. Tendo em vista a progressão natural da DP que leva a um declínio gradual das condições clínicas, a estabilidade geral da função pulmonar e mobilidade podem ser considerados como resposta positiva à terapia. No entanto, alguns pacientes mostraram um grau de declínio nas funções pulmonar e motora, provavelmente por não terem se beneficiado do tratamento ou não terem respondido à terapia. O estudo conclui que em geral a terapia com AAG pode atrasar a ventilação mecânica em pacientes com DP de início tardio. A TRE precisa ser aperfeiçoada de forma a reduzir as diferenças na resposta terapêutica e identificar os não respondedores.

Em uma revisão sistemática, Toscano et al.<sup>18</sup> concluíram que os achados indicam que o tratamento com AAG é seguro, eficaz e bem tolerado e que atenua a progressão da doença em pacientes com DP de início tardio. No entanto novos estudos são necessários para identificar fatores que podem prever a resposta terapêutica, ou possivelmente uma terapia combinada poderá ajudar a todos os pacientes.

A TRE de AAG em 44 pacientes com DP de início tardio com vários estágios de gravidade da doença foi avaliada em um estudo observacional aberto realizado por Strothotte et al.<sup>19</sup>. A terapia de infusão intravenosa foi realizada com a dose padrão de 20 mg / kg a cada duas

semanas. As avaliações foram realizadas na linha de base e a cada 3 meses durante 12 meses de TRE. Foram encontradas alterações significativas a partir da linha de base no teste de Gowers modificado, nos níveis de enzima creatinoquinase (CK) e no teste de caminhada de 6 minutos (341 +/- 149,49 m, mediana 342,25 m na linha de base, 393 +/- 156,98 m, mediana 411,50 m no ponto final;  $p = 0,026$ ), os outros testes foram inalterados. O uso da TRE ao longo de 12 meses resultou em reações alérgicas menores em 10% dos pacientes. Não ocorreram eventos adversos graves. Nenhum dos pacientes morreu ou exigiu ventilação de novo. Os resultados clínicos implicam em estabilização dos déficits neuromusculares ao longo de 1 ano com melhora funcional leve.

Nicolino et al<sup>20</sup> realizaram um estudo multicêntrico aberto em 21 crianças com 3 a 43 meses de idade (mediana 13 meses) com DP infantil avançada, que receberam AAG a cada 2 semanas por 168 semanas (mediana de 120 semanas). Os resultados de sobrevida foram comparados com uma coorte de referência não tratada. No final do estudo, 71% (15/21) dos pacientes estavam vivos e 44% (7/16) dos pacientes não estavam mais em ventilação invasiva. Em comparação com a coorte de referência não tratada, a AAG reduziu o risco de morte em 79% ( $P > 0.001$ ) e o risco de ventilação invasiva em 58% ( $P = 0,02$ ). O índice de massa do ventrículo esquerdo melhorou ou permaneceu normal em todos os pacientes avaliados ao longo de 12 semanas. Cinco pacientes estavam caminhando independentemente no final do estudo e 86% (18/21) ganharam habilidades de independência funcional. No geral, 52% (11/21) dos pacientes apresentaram reações associadas à infusão; 95% (19/20) desenvolveram anticorpos IgG para AAG e nenhum paciente abandonou o estudo por causa da segurança. Nesta população de bebês com doença avançada, infusões quinzenais prolongaram a sobrevida e a sobrevida livre de ventilação invasiva. O tratamento também melhorou os índices de cardiomiopatia, habilidades motoras e independência funcional.

Em uma pesquisa internacional, Güngör et al<sup>21</sup> avaliaram a qualidade de vida (*Short form* 36, SF-36) e participação (Rotterdam Handicap Scale, RHS) anualmente entre 2002 e 2012. Os 174 pacientes adultos responderam um questionário antes e depois do início da TRE. Os tempos médios de acompanhamento foram de 4 anos (intervalo de 0,5-8 anos). A medida resumo do componente físico do SF-36 (PCS) antes da TRE (-0,73 pontos por ano [sp / y]; IC 95% -1,07 a -0,39), melhorou significativamente nos primeiros 2 anos de TRE (1,49 sp / y; IC 0,76 a 2,21) e manteve-se estável depois disso. A medida resumo da Componente Mental (MCS) manteve-se estável antes e durante TRE. Depois de diminuir significativamente de antemão (-0,49 sp / y; IC -0,64 a -0,34), o RHS estabilizou nos doentes em uso da TRE.

## Qualidade das evidências

Por estarmos avaliando evidências de uma doença rara, as análises estão sujeitas a várias limitações. Alguns estudos não realizaram análise estatística formal devido a heterogeneidade dos resultados clínicos para os quais os dados foram coletados, além disso, os desfechos foram avaliados e medidos de formas variadas, o que nos levou a avaliar a qualidade inserindo os resultados de cada estudo em separado. Os resultados apresentados nos estudos selecionados variaram, em função do quadro clínico e da gravidade da doença. Verifica-se também o potencial de um viés de publicação para artigos com resultados positivos, embora isso possa ser considerado relativamente improvável dado o número reduzido de pacientes com DP. Quase a totalidade dos artigos selecionados recebeu financiamento do fabricante do medicamento. Ensaio adicionais são necessários para analisar os fatores de confusão (potenciais vieses de seleção e informação) que poderiam impactar os resultados. Os resultados estão descritos na **tabela de evidências no anexo 1** e a qualidade da evidência foi classificada em **muito baixa**.

## 6 RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

Algumas políticas e diretrizes foram localizadas por meio de busca manual:

1. NHS<sup>22</sup>: identificado um contrato padrão de prestação de serviços por 12 meses para portadores da DP infantil. O contrato prevê TRE com AAG para todas as crianças, com exceção dos pacientes com DP infantil clássica que já requisitaram ventilação mecânica para fraqueza muscular antes do diagnóstico. Informam que a diretriz para manejo da DP está em desenvolvimento.
2. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic<sup>23</sup> elaborou um consenso em 2012 com as seguintes recomendações:
  - a. Pacientes assintomáticos: fazer TRE com AAG quando os sintomas iniciarem ou quando for detectada fraqueza do músculo proximal ou redução da capacidade vital forçada na posição vertical e supina.
  - b. Pacientes pré-sintomáticos com sinais objetivos: mesmos critérios do item a, mas a fraqueza muscular deverá ser detectável na escala *Medical Research Council*.



- d. Pacientes com sintomas graves confinados a cadeira de rodas e se estiver em uso de ventilação invasiva contínua: a TRE é recomendado por 1 ano, seguido da avaliação da eficácia da terapia; após um ano, a TRE deve ser recomendada caso a caso para pacientes que necessitem de ventilação contínua invasiva, utilizando a informação coletiva adquirida pela equipe multiprofissional que o acompanha. Continuar TRE se sinais e sintomas graves estabilizarem ou melhorarem.
  - e. Monitoramento TRE: reavaliar após 1 ano para considerar se deve continuar o tratamento; pacientes que recebem terapia de reposição enzimática devem ser monitorados para os anticorpos IgG(imunoglobulina G) a cada 3 meses por 2 anos, e depois anualmente.
5. Canadá – o Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH<sup>26</sup> recomendou em 2007 para DP infantil e de início tardio, com sintomas e cardiomiopatia confirmada nos primeiros 12 meses de vida. Os avaliadores recomendaram também a elaboração por meio de consultas aos especialistas de critérios específicos para monitoramento e interrupção do tratamento com AAG, documento este não localizado.

## 7 CUSTOS

O preço definido como máximo de venda para compras pelo governo utilizando com referência, PMVG 0%, pela CMED<sup>27</sup> foi de R\$ 1.181,63 para o frasco-ampola de 50 mg, podendo variar de R\$ 1.342,75 (PMGV 12%) a R\$ 1.477,03 (PMGV 20%) conforme a alíquota de ICMS de cada região do país. No banco de preços em saúde<sup>28</sup> foram localizadas compras para atendimento de demandas judiciais. O último registro de compra da Secretaria Estadual de Saúde de Porto Alegre foi em 01 de agosto de 2017, por pregão, de alfa-glicosidase 50 mg, 2.520 unidades, a um preço unitário de R\$ 1.444,22, valor total da compra – R\$ 3.639.434,40. Já o último registro do Ministério da Saúde, Departamento de Logística em Saúde, em 04 de julho de 2017, por dispensa de licitação, alfa-glicosidase 50 mg, 132 unidades, preço unitário de R\$ 1.423,64, valor total de R\$ 187.920,48.

### Estimativas de custo de tratamento

Pressupostos utilizados como base para cálculo: paciente adulto com doença de Pompe pesando 70Kg; paciente pediátrico com doença de Pompe pesando 10 Kg; preço unitário do registro de compra do Ministério da Saúde citado acima.

Alfa- $\alpha$ -glicosidase 50 mg - 20 mg / kg, infusão intravenosa a cada duas semanas.

Quadro 4 – Estimativa de custo de tratamento com alfa- $\alpha$ -glicosidase para 30 dias e 1 ano

<b>Paciente Adulto</b>	<b>Paciente Pediátrico</b>
Para paciente com 70 Kg serão necessários 1400mg equivalente a 28 frascos/ dose. Infusão a cada 15 dias = 56 frascos por mês	Para paciente com 10 Kg serão necessários 200mg equivalente a 4 frascos/ dose. Infusão a cada 15 dias = 8 frascos por mês
Menor preço unitário = R\$ 1.423,64 X 56 = <b>R\$ 79.723,84 / mês.</b>  <b>R\$ 956.686,08 / ano</b>	Menor preço unitário = R\$ 1.423,64 X 8 = <b>R\$ 11.389,12 / mês</b>  <b>R\$ 136.669,44 / ano</b>

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Pompe compromete as funções musculares e cardiorrespiratórias dos pacientes, com variada intensidade. A terapia de reposição enzimática com alfa-*alglicosidase*, mesmo com respostas variadas entre os pacientes e evidências limitadas, tendo em vista a ocorrência rara da doença e o curto período de acompanhamento dos estudos (em média 4 anos), sugerem uma eficácia em pacientes com dificuldades cardíacas, respiratórias e de locomoção, que não apresentam MIRC negativo, e com melhoras na sobrevida. A terapia de reposição enzimática com alfa-*alglicosidase* é o único tratamento específico para a doença, e a forma infantil da DP é a mais grave e letal. O balanço entre a qualidade limitada das evidências e os benefícios demonstrados **é favorável a alfa-*alglicosidase* (recomendação fraca a favor da alfa-*alglicosidase*)**, em especial pela melhora clínica, redução de mortalidade e pelos benefícios intangíveis. Recomenda-se ainda a atualização deste parecer a cada 2 anos, monitorando desta forma novos achados que possam surgir. Na ausência de diretrizes oficiais, sugere-se a adoção dos critérios definidos pela REBREPOM para administração do medicamento.

## 9 REFERÊNCIAS

1. Merritt II JL. Lysosomal acid alpha-glucosidase deficiency (Pompe disease, glycogen storage disease II, acid maltase deficiency). UpToDate. Última atualização 16 de Agosto de 2017. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) . Acesso em 19 de setembro de 2017.
2. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006; 148:671.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/l3-cgceaf/11646-pcdt> . Acesso em 20 de Agosto de 2017.
4. Brasil. Portal Brasil. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2012/04/portadores-de-doencas-raras-recebem-tratamento-pelo-sus> . Acesso em 20 de Agosto de 2017.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS. Brasília, 2014.
6. Portal da Academia Brasileira de Neurologia. Disponível em: <http://abneuro.org.br/clippings/detalhes/349/doenca-de-pompe> . Acesso em: 20 de Agosto de 2017.
7. Kuhn MI, Borges V, Bock PM. Tratamento da Doença de Pompe – deficiência da alfa-glicosidase ácida. Infarma Ciências Farmacêuticas. Doi: <http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v26.e3.a2014.pp179-187>
8. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351002112200721/?substancia=25925> . Acesso em 25 de agosto de 2017.
9. Myozime. Bula do medicamento. Genzyme do Brasil Ltda. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5771512015&pIdAnexo=2713208](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5771512015&pIdAnexo=2713208) . Acesso em: 25 de agosto de 2017.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. RADAR. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias>. Acesso em: 24 de setembro de 2017.
11. Reino Unido. Newcastle University. National Institute for Health Research – NIHR. Innovation Observatory. Disponível em: <http://www.io.nihr.ac.uk/search?search=pompe&specialty=&year=> . Acesso em: 22 de setembro de 2017.
12. 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 Apr 15;362(15):1396-406. doi: 10.1056/NEJMoa0909859. PubMed PMID: 20393176.
13. 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 Apr;264(4):621-630. doi: 10.1007/s00415-016-8219-8. Epub 2016 Jul 2. Review. PubMed PMID: 27372449.
  14. Broomfield A., Fletcher J., Davison J., Finnegan N., Fenton M., Chikermane A, et al. Response of 33 UK patients with infantile-onset Pompe disease to enzyme replacement therapy. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2016) 39:2 (261-271). Date of Publication: 1 Mar 2016
  15. Anderson L.J. Henley W. Wyatt K.M. Nikolaou V. Waldek S. Hughes D.A., et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with late-onset Pompe disease: results from the NCS-LSD cohort study. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2014) 37:6 (945-952). Date of Publication: 23 Oct 2014
  16. Güngör D. De Vries J.M. Hop W.C.J. Reuser A.J.J. Van Doorn P.A. Van Der Ploeg A.T., et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2011) 6:1 Article Number: 34. Date of Publication: 2011.
  17. Stepien K.M., Hendriksz C.J., Roberts M., Sharma R. Observational clinical study of 22 adult-onset Pompe disease patients undergoing enzyme replacement therapy over 5 years *Molecular Genetics and Metabolism* (2016) 117:4 (413-418). Date of Publication: 1 Apr 2016
  18. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol.* 2013 Apr;260(4):951-9. doi: 10.1007/s00415-012-6636-x. Epub 2012 Aug 28. Review. PubMed PMID: 22926164.
  19. 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. *Journal of Neurology* (2010) 257:1 (91-97). Date of Publication: January 2010
  20. Nicolino M., Byrne B., Wraith J.E., Leslie N., Mandel H., Freyer D.R., et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genetics in Medicine* (2009) 11:3 (210-219). Date of Publication: March 2009
  21. Güngör D., Kruijshaar M.E., Plug I., Rizopoulos D., Kanters T.A., Wens S.C.A., 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. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2016) 39:2 (253-260). Date of Publication: 1 Mar 2016
  22. England. National Health Service. 2013/14 NHS Standard Contract for Lysosomal Storage Disorders Service (Children). E06/S(HSS)/c. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/06/e06-lyso-stor-dis-child.pdf>. Acesso em 20 de setembro de 2017.

23. Cupler E, Berger K, Leshner R *et al.* Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2012;45(3):319-333.
24. Kishnani P, Steiner R, Bali D *et al.* Pompe disease diagnosis and management guideline. American College of Medical Genetics – ACMG. Practice Guideline 2006;4(5):267-288.
25. Llerena Jr. JC , Nascimento OJM, Oliveira ASB, Dourado Jr. MET, Marrone CD, Siqueira HH, et al. Diretriz para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento clínico de pacientes com doença de Pompe juvenil e do adulto. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* [online]. 2016, vol.74, n.2, pp.166-176. Epub Dec 22, 2015. ISSN 0004-282X. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20150194>.
26. Canadá. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH. Reports. Alglucosidase. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Myozyme\\_June-14-2007\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Myozyme_June-14-2007_e.pdf) . Acesso em 20 de setembro de 2017.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado Farmacêutico - CMED. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos> . Acesso em: 22 de setembro de 2017.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Geral de Economia da Saúde (CGES). Departamento da Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento (DESID). Secretaria Executiva (SE), do Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/banco-de-precos-em-saude> . Acesso em: 30 de setembro de 2017.

## ANEXO I

Tabela de Evidências

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alfagalsidase	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Distância percorrida em 6 minutos (seguimento: média 78 semanas; avaliado com: METROS)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave <sup>a</sup>	grave <sup>a</sup>	grave <sup>a</sup>	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	60	30	-	MD 28.12 mais alto (2.07 mais alto para 54.17 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Capacidade Vital Forçada (seguimento: média 78 semanas; avaliado com: %)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave <sup>a</sup>	grave <sup>a</sup>	grave <sup>a</sup>	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	60	30	-	MD 3.4 % mais alto (1.03 mais alto para 5.77 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Qualidade de vida (seguimento: média 78 semanas; avaliado com: SF 36 - escore componente físico)												
1	ensaios clínicos randomizados <sup>6</sup>	não grave	grave <sup>a</sup>	grave <sup>a</sup>	grave <sup>a</sup>	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado <sup>b</sup>	60	30	-	MD 0.37 mais alto (3.83 menor para 3.09 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Evento adverso (seguimento: média 78 semanas; avaliado com: número de eventos)												

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave <sup>a</sup>	grave <sup>a</sup>	grave <sup>a</sup>	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado <sup>b</sup>	60	30	-	30 AAG 12 mais alto (0 para 0)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Distância percorrida em 6 minutos (seguimento: variação 3 meses para 75 meses; avaliado com: metros de caminhada a mais)												
2	estudos observacionais	muito grave <sup>c</sup>	grave <sup>d</sup>	grave <sup>e</sup>	grave <sup>f</sup>	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado <sup>g</sup>	n intervenção = 171; n controle = 30 ; no braço intervenção variou de 43 a 59 metros a mais.			⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO	
Capacidade vital forçada (seguimento: variação 3 meses para 75 meses; avaliado com: posição ereto, supino e sentado (%))												
2	estudos observacionais	muito grave <sup>c</sup>	grave <sup>d</sup>	grave <sup>e</sup>	grave <sup>f</sup>	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado <sup>g</sup>	Intervenção: n = 298. Aumento 1,4% em 2 meses. Volta a linha de base em 36 meses Comparador: n = 153. Redução 2,3% (12 meses) e 6,2% após 4 anos			⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO	
Mortalidade (seguimento: variação 3 meses para 75 meses; avaliado com: razão de taxas)												
2	estudos observacionais	muito grave <sup>c</sup>	grave <sup>h</sup>	grave <sup>e</sup>	grave <sup>f</sup>	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado <sup>g</sup>	razão de taxas: 0.21; IC 95 % : 0.11, 0.41 redução de 5 vezes na mortalidade a favor da intervenção. Total de 47 mortes observadas			⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO	
Sobrevida (seguimento: variação 6 meses para 165 meses; avaliado com: (%))												
3	estudos observacionais	muito grave <sup>i</sup>	grave <sup>j</sup>	grave <sup>k</sup>	grave <sup>l</sup>	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado <sup>m</sup>	Doença de Pompe infantil - n =33. 54% de sobrevida - 13 mortes com mediana de idade de 1 ano. RR morte no início do estudo = 3,17 IC 95% 1,6-6,2 Estudo de revisão retrospectivo			⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO	
Sobrevida livre de ventilação (seguimento: variação 6 meses para 165 meses; avaliado com: (%))												

3	estudos observacionais	muito grave <sup>i</sup>	grave <sup>j</sup>	grave <sup>k</sup>	grave <sup>l</sup>	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado <sup>m</sup>	Doença de Pompe Infantil. n= 33. 30,60% sobrevida livre de ventilação	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Distância percorrida em 6 minutos (seguimento: variação 1 meses para 37 meses; avaliado com: (%))									
4	estudos observacionais	muito grave <sup>n</sup>	grave <sup>o</sup>	grave <sup>p</sup>	grave <sup>o</sup>	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado <sup>m</sup>	Doença de Pompe tardia. n = 57. Pacientes tratados com menos de 12 meses = 43.7 (13.8 to 73.6) , Pacientes tratados de 12 a 36 meses-51.3 (29.1 to 73.5) .Pacientes tratados acima de 36 meses -16.1 (-21.4 to 53.6) p<0.001 Coorte longitudinal retrospectiva e prospectiva.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Capacidade vital forçada (seguimento: variação 1 meses para 37 meses; avaliado com: (%))									
4	estudos observacionais	muito grave <sup>n</sup>	grave <sup>o</sup>	grave <sup>p</sup>	grave <sup>o</sup>	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado <sup>m</sup>	Doença de Pompe tardia. n = 20. Pacientes tratados com menos de 12 meses = 1.77 % ( IC 95 % -0.75 to 4.29) , Pacientes tratados de 12 a 36 meses-0.21 % (IC95 % -2.55 to 2.14) .Pacientes tratados acima de 36 meses -2.11 % (IC 95 % -5.68 to 1.46) p = 0,14 Coorte longitudinal retrospectiva e prospectiva.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Força Muscular de membros inferiores e superiores (seguimento: variação 1 meses para 37 meses; avaliado com: manualmente usando limites do Medical Research Council (MRC))									
4	estudos observacionais	muito grave <sup>n</sup>	grave <sup>o</sup>	grave <sup>p</sup>	grave <sup>o</sup>	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado <sup>m</sup>	Doença de Pompe tardia. n = 53. Pacientes tratados < 12 meses = 3.53 (IC 95 % -1.39 to 5.66) , Pacientes tratados de 12 a 36 meses - 4.04 (95 % CI 2.26 to 5.83) Pacientes tratados acima de 36 meses 1.3 ( IC 95 % -1.92 to 4.52) p < 0.001 Coorte longitudinal retrospectiva e prospectiva.	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Distância percorrida em 6 minutos (seguimento: média 5 anos; avaliado com: metros)									

5	estudos observacionais	muito grave <sup>n</sup>	grave <sup>q</sup>	grave <sup>p</sup>	grave <sup>r</sup>	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado <sup>m</sup>	Doença de pompe tardia. n = 15. Valores expressos em mediana em metros (min - máx). Em 2 anos: 197.5 (90–473). Em 4 anos: 181 (30–510). Em 5 anos: 296 (120–494). Valores na linha de base: 374.5 (375–524). p= 0.1981. 53% dos pacientes reduziram a distância percorrida ao final do estudo. Coorte retrospectiva.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Capacidade Vital forçada (seguimento: média 5 anos; avaliado com: posição supina e sentada (%))									
5	estudos observacionais	muito grave <sup>n</sup>	grave <sup>q</sup>	grave <sup>p</sup>	grave <sup>s</sup>	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado <sup>m</sup>	Doença de Pompe tardia. n = 22. Valores expressos em mediana (%). Posição supina- Em 2 anos: 42.5 (11–110). Em 4 anos: 46.5 (11–115). Em 5 anos: 43 (12–110). p= 0,8680. Valores expressos em média (não foi apresentada mediana). Posição sentada - Em 2 anos: 57.8 (IC95% 45.8–68.7). Em 4 anos: 55.3 (IC95% 44–66). Em 5 anos: 54.6 (95% CI 43–66). p = 0.9815	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO <small>23467</small>
Sobrevida (momento da exposição: média 168 semanas; avaliado com: HR e redução de risco)									
							21 casos 84 controles		
							-	26.3%	-
									<b>201 menos por 1.000</b> (de 115 menos para 238 menos)
Cardíaco (seguimento: média 104 meses; avaliado com: Fração de encurtamento (substituto para Fração de Ejeção) / média e desvio padrão)									
6	estudos observacionais	muito grave <sup>t</sup>	muito grave <sup>u</sup>	muito grave <sup>u,v</sup>	grave <sup>q</sup>	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado <sup>m</sup>	Fração de encurtamento (média + ou - desvio padrão). Dados basais - n = 21 - 35.6 +/- 12.1 . Semana 52 - n = 13 - 45.5 +/- 5.6 . Semana 104 - n = 10 - 43.8 +/- 6.5. Mudança média da linha de base para a semana 104 - n = 10 - % mudança = 30.4 Ensaio clínico aberto, não randomizado comparando intervenção com história natural da doença	⊕○○○ MUITO BAIXA	

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; HR: Hazard Ratio

### *Explanations*

**Obs: os números a frente das observações e descrito na coluna nº dos estudos, corresponde ao número da referência.**

- a. 1.Participantes do estudo tem idade entre 10 e 70 anos com diagnóstico de Doença de Pompe tardia., com heterogeneidade de condição clínica. Idade e gravidade da doença apresentaram diferenças entre o grupo comparador e intervenção (p valor = 0,02). Perdas = 10% (5 pacientes grupo intervenção e 4 no grupo controle)
- b. 1.Estudo financiado pelo fabricante e financiadores colaboraram na redação do artigo
- c. 2.Viés de seleção - 19 estudos variados (ensaio clínico randomizado; extensões de ECR; estudos observacionais prospectivos/retrospectivos; estudos abertos). total de 438 pacientes - amostra pequena devido a doença rara. Avaliou apenas Doença de Pompe tardia (idade a partir de 23 anos). Heterogeneidade na gravidade da doença.
- d. 2.Devido a diversidade dos estudos (apenas 1 estudo comparou tratar com AAG e não tratar), a análise foi feita por meio de em modelo de efeitos aleatórios de segunda ordem polinomial
- e. 2.A maioria dos resultados só foi observada para a intervenção, além da heterogeneidade em relação a condição clínica dos participantes
- f. 2.Intervalo de confiança não determinado.
- g. 2.Estudo financiado pelo fabricante. Falta de estudos comparativos dentro da base de evidências.
- h. 2.A falta de estudos comparativos dentro da base de evidências impossibilitou modelar a sobrevivência ao longo do tempo; exigiu que as curvas fossem elaboradas individualmente para cada tratamento em vez de dentro de uma única análise comparativa. O encaixe de curvas individuais em vez de comparações no modelo é uma limitação importante, porque isso significa que resultados dessas análises (aqueles que não incluem comparações de evidência) devem ser usado principalmente para inferir sobre as tendências ao longo do tempo para os braços de tratamento individuais. Não foram descritos os dados separados do comparador e da intervenção. Foram observadas 47 mortes no total.
- i. 3. viés de informação uma vez que o estudo é retrospectivo, além de viés de seleção devido a heterogeneidade das condições clínicas dos pacientes.
- j. 3. Estudo apenas com pacientes submetidos a intervenção . tempo de acompanhamento variado.
- k. 3. Não existe comparador. Estudo retrospectivo sem garantia de qualidade metodologica para dados basais
- l. 3. Heterogeneidade clínica dos participantes. Intervalo de confiança não determinado.
- m. Estudo financiado pela fabricante ou pesquisadores são consultores do fabricante
- n. 4 e 5. Viés de seleção - heterogeneidade da condição clínica dos pacientes. Viés de informação (coletados dados retrospectivos)
- o. 4. Intervalos de confiança grandes que se sobrepõem.
- p. 4 e 5. população do estudo com diferenças na gravidade da doença.
- q. 5 e 6.Amplitude dos intervalos de confiança
- r. 5. Os dados de base foram avaliados em apenas 4 pacientes. No estudo foram avaliados 15 pacientes, e 8 deles (53%) reduziram a distância percorrida no final do estudo.
- s. 5. Ocorreu um aumento de 18% (de 9 para 13 de um total de 22 pacientes) no número de pacientes que necessitaram de ventilação não invasiva a noite toda. Ao longo dos 5 anos apenas 1 paciente apresentou redução no tempo de ventilação.
- t. 6. viés de seleção - pacientes com Doença de Pompe infantil e tardia. Não randomizado
- u. 6. População pequena (n = 21) e muito heterogênia com pacientes com Doença de Pompe infantil e tardia e condição clínica variada (gravidade da doença)
- v. 6. O desfecho avaliado é um substituto para fração de ejeção

### *References*

1. 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.
2. 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.
3. Broomfield A, Fletcher J, Davison J, Finnegan N, Fenton M, Chikermane A, et al. Response of 33 UK patients with infantile-onset Pompe disease to enzyme replacement therapy. *Journal of Inherited Metabolic Disease*; 2016.
4. Anderson L.J, Henley W, Wyatt K.M, Nikolaou V, Waldek S, Hughes D.A., et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with late-onset Pompe disease: results from the NCS-LSD cohort study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*; 2014.
5. Stepien K.M., Hendriksz C.J., Roberts M., Sharma R. Observational clinical study of 22 adult-onset Pompe disease patients undergoing enzyme replacement therapy over 5 years. *Molecular Genetics and Metabolism*; 2016.
6. Nicolino M., Byrne B., Wraith J.E., Leslie N., Mandel H., Freyer D.R., et al.. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genetics in Medicine*; 2009.