

Alfa-*l*glicosidase como terapia de reposição enzimática na Doença de Pompe de início tardio

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

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

MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	14
Quadro 2: Preço da alfa- <i>glucosidase</i> proposto pelo demandante para a ampliação de uso do medicamento na DP tardia	15
Quadro 3. Principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática realizada pelo demandante	18
Quadro 4. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas elaboradas por Toscano e colaboradores (2013) e Schoser e colaboradores (2017)	24
Quadro 5. Risco de viés do estudo de van der Ploeg (2010), de acordo com a ferramenta RoB 2.0	25
Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	33
Quadro 7. Características do estudo de custo-efetividade elaborado pelo demandante	34
Quadro 8. Custos estimados por ciclo de Markov, de acordo com estado de saúde	38
Quadro 9. Razão de custo efetividade incremental (RCEI) do estudo de custo-efetividade replicado pelo demandante..	38
Quadro 10. Razão de custo efetividade incremental (RCEI) do estudo de custo-efetividade apresentado pela CONITEC no Relatório 481 (outubro de 2019)	39
Quadro 11. Características do estudo de custo-utilidade elaborado pelo demandante	40
Quadro 12. Características do estudo de custo-utilidade elaborado pelo demandante	45
Quadro 13. Custos estimados por ciclo de Markov, de acordo com estado de saúde	45
Quadro 14. Resultados de custo-utilidade e de custo efetividade para o caso base, aplicando-se taxa de desconto.....	46
Quadro 15. Estimativa populacional para DP no Brasil (2018-2025)	50
Quadro 16. População com doença de Pompe de início tardio - 12 meses a 18 anos	50
Quadro 17. População com doença de Pompe de início tardio - acima de 18 anos.....	50
Quadro 18. Estimativa de custo com pacientes com doença de Pompe de início tardio	51
Quadro 19. Impacto orçamentário (2021-2025)	51
Quadro 20. Estimativa de custo com pacientes com doença de Pompe de início tardio, considerando os valores praticados em compras públicas	52
Quadro 21. Sumário das recomendações das agências de ATS	55
Quadro 22. Medicamentos potenciais para o tratamento da DPIT	56

TABELAS

Tabela 1. Elementos da pergunta PICO elaborada pelo demandante.	16
Tabela 2. Elementos da pergunta PICO replicada pela Secretaria-Executiva da CONITEC.	21

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências da busca e seleção realizadas pela Secretária-Executiva da CONITEC....	23
Figura 2. Mortalidade bruta em pacientes tratados com alfa- <i>glucosidase</i>	26
Figura 3. Variação no valor porcentual predito para capacidade vital forçada pré e pós tratamento com reposição enzimática.....	27
Figura 4. Variação no valor porcentual predito para capacidade vital forçada pré e pós-tratamento com reposição enzimática, de acordo com tempo de seguimento	28
Figura 5. Variação na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos pré e pós tratamento com terapia de reposição enzimática	29
Figura 6. 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.....	29
Figura 7. Curvas de sobrevida para pacientes com DP tardia tratados com a terapia de reposição enzimática (TRE) e cuidados de suporte.	36
Figura 8. Curvas de perda de função motora para pacientes com DP tardia tratados com a terapia de reposição enzimática (TRE) e cuidado suporte.....	37
Figura 9. Estrutura do modelo apresentado pela CONITEC em outubro de 2019 e replicado pelo demandante.....	37
Figura 10. Estrutura do modelo complementar elaborado pelo demandante	41
Figura 11. Probabilidades anuais de mortalidade para a população geral brasileira e pacientes com doença de Pompe, com e sem terapia de reposição enzimática	43
Figura 12. Sobrevida estimada no modelo de custo-efetividade construído pelo demandante	44
Figura 13. Estrutura do modelo no software TreeAge Pro 2020.....	46
Figura 14. Análise de sensibilidade determinística apresentada pelo demandante.....	47
Figura 15. Análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo demandante	48

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO	11
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	11
4.2 Tratamento recomendado	13
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	14
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	16
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	16
6.2 Efeitos desejáveis da terapia	26
6.2.1 Mortalidade	26
6.2.2 Capacidade vital forçada	26
6.2.3 Teste de caminhada de 6 minutos	28
6.2.4 Qualidade de vida	30
6.2.6 Tempo em ventilação	30
6.3 Efeitos indesejáveis da terapia	30
6.3.1 Eventos adversos graves	31
6.3.2 Eventos adversos totais	31
6.4 Qualidade geral das evidências (GRADE)	32
6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	34
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	34
7.1 Avaliação econômica	34
7.2 Impacto orçamentário	49
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	53
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	56
10. IMPLEMENTAÇÃO	57
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	59
13. CONSULTA PÚBLICA	59
13.1 Contribuições técnico-científicas	60
13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião	67
13.3 Avaliação global das contribuições	72
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	73
15. DECISÃO	73
16. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de ampliação de uso da alfa-*glucosidase* para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Pompe de Início Tardio (DPIT), demandada pela empresa Sanofi Medley Farmacêutica LTDA. Foi realizada a avaliação crítica por colaborador externo da Secretaria-Executiva da Conitec dos estudos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

O autor declara não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: alfa-amilase (MYOZYME®)

Indicação: Doença de Pompe de início tardio

Demandante: SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA

Contexto: A Doença de Pompe (DP) é uma glicogenose do tipo II, desordem metabólica recessiva causada pela deficiência de maltase ácida, enzima lisossômica que libera glicose a partir do glicogênio, conforme a demanda de energia celular, resultando no acúmulo de glicogênio nos lisossomos do tecido muscular esquelético, liso e cardíaco. O excesso de glicogênio leva à ruptura dos lisossomos, ocasionando dano muscular irreversível. A DP pode ser classificada em DP de início precoce (forma clássica, com início de sintomas antes dos 12 meses de idade) e DP de início tardio (sintomas após 12 meses de vida). Trata-se de uma enfermidade rara, com elevada morbimortalidade. Na forma clássica, os pacientes apresentam deficiência completa de alfa glicosidase ácida e a doença apresenta-se de forma mais grave. Os principais sintomas são a fraqueza muscular e a hipertrofia do ventrículo esquerdo e cardiomegalia. Se não tratados, estes pacientes evoluem para óbito por falência cardiopulmonar ainda nos dois primeiros anos de vida. Pacientes com DP de início tardio possuem evolução mais lenta e podem apresentar a doença entre o primeiro ano de vida até a sexta década. No Brasil, o rastreamento não está contemplado no Programa Nacional de Triagem Neonatal. A Terapia de Reposição Enzimática (TRE) com alfa amilase ácida recombinante está incorporada ao SUS para pacientes com DP de início precoce.

Pergunta: O uso da alfa-amilase é eficaz e seguro em pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Pompe de início tardio?

Evidências científicas: o demandante executou e apresentou uma revisão sistemática da literatura que incluiu 25 estudos, a partir de 32 publicações. Foram incluídos um único ensaio clínico randomizado, um estudo de coorte comparativa e 23 estudos observacionais sem grupo comparador. Apenas o ensaio clínico randomizado, o estudo de coorte comparativa e duas revisões sistemáticas levantadas na literatura por esta Secretaria foram consideradas na análise. As evidências recuperadas sugerem que o uso da TRE com alfa-amilase reduz a mortalidade na doença de Pompe de início tardio em 59% e pode ter algum efeito na qualidade de vida dos pacientes. No que tange à capacidade funcional dos pacientes, o tratamento com alfa-amilase aumenta a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e estabiliza a capacidade vital forçada. No entanto, deve ser ressaltado que estes dados são oriundos principalmente de estudos observacionais e com baixa qualidade metodológica associada. A alfa-amilase foi considerada um medicamento seguro, com a maioria dos eventos adversos considerados de gravidade leve a moderada.

Avaliação econômica: O demandante apresentou dois modelos de custo-efetividade. No modelo 1, o demandante replicou o desenvolvido previamente pela CONITEC (apresentado no Relatório de Recomendação nº 481/2019), modificando apenas os custos relativos à tecnologia em análise. No modelo 2, é apresentada uma modelagem de custo-utilidade e custo-efetividade, desenvolvida com base em estudo econômico publicado na literatura. O preço proposto pelo demandante para o alfa-amilase é de R\$ 1.131,60 por frasco ampola de 50 mg de alfa-amilase. O modelo replicado apresentou uma Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 3.890.280 por Ano de Vida Ganho (AVG), comparada aos cuidados usuais (ausência de tratamento específico). O modelo 2 apresentou uma RCEI de R\$ 5.194.899 por Ano de Vida Ajustado por Qualidade (AVAQ) e uma RCEI de R\$ 2.669.927 por AVG quando comparada aos cuidados usuais (sem tratamento específico). A partir da análise de sensibilidade determinística, foi possível observar que os parâmetros de sobrevida em pacientes que usam a Terapia de Reposição Enzimática (TRE) e a utilidade incremental com TRE são as variáveis sujeitas a maior incerteza no modelo.

Avaliação de Impacto Orçamentário: o demandante utilizou as estimativas populacionais apresentadas no Relatório de Recomendação nº 481/2019, consistindo em 188 pacientes com doença de Pompe em 2021, com incremento anual de 17 pacientes, dos quais 67% possuíam a forma tardia da doença. A análise de impacto orçamentário (AIO) conduzida pelo demandante considerou dois cenários: a ampliação de uso da TRE com alfa-amilase a partir de critérios estabelecidos

de elegibilidade e interrupção do tratamento e, um segundo cenário, sem a ampliação do uso da TRE, em que foi considerada a judicialização de todos os casos de DP de início tardio, desconsiderando os critérios de elegibilidade e interrupção do tratamento. No cenário de ampliação de uso da TRE para DPIT, o custo estimado com alfa-*glucosidase* foi de R\$ 72,3 milhões em 2021 e de cerca de 357,6 milhões entre 2021 e 2025. Por outro lado, no segundo cenário, o custo estimado foi superior a R\$ 583 milhões em cinco anos.

Experiência Internacional: O Comitê de Medicamentos Canadense recomenda o uso da Alfa-*glucosidase* para os casos de DP de início precoce. A *Scottish Medicines Consortium* (SMC) não recomenda o uso do alfa-*glucosidase*. O Ministério da Saúde do Chile não recomenda o uso deste medicamento na DP em função de seu elevado impacto orçamentário. Informe do Ministério da Saúde da Argentina recomenda o uso do medicamento na DP de início tardio, porém com ressalvas. O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – PBAC na Austrália recomenda o uso da alfa-*glucosidase*, porém adota critérios específicos de elegibilidade e interrupção do tratamento.

Considerações finais: A partir das evidências avaliadas, é possível inferir que a TRE com alfa-*glucosidase* apresenta eficácia e segurança no tratamento de pacientes com DP de início tardio nos desfechos de Capacidade Vital Forçada, Teste de Caminhada de 6 minutos e sobrevida. Entretanto, essa observação deve ser interpretada com cautela, pois a maioria das evidências apresentam baixa qualidade metodológica. Ademais, o tratamento com alfa-*glucosidase* apresentou uma RCEI elevada e um custo de incorporação significativo no impacto orçamentário. Apesar de o demandante afirmar que há economia de recursos quando a ampliação do uso do medicamento é feita mediante critérios específicos em comparação ao cenário de judicialização (o que não reflete a situação atual) é fundamental que seja considerada a sustentabilidade do SUS. Caso a ampliação de uso da alfa-*glucosidase* seja considerada, será necessária a atualização do PCDT da DP, alterando a versão recentemente publicada (junho de 2020).

Recomendação inicial: O Plenário da Conitec, em sua 95ª Reunião Ordinária, no dia 3 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do da alfa-*glucosidase*, terapia de reposição enzimática, para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio (DPIT). Os membros da Conitec consideraram que as evidências mostraram benefícios modestos do medicamento com alto impacto orçamentário.

Consulta Pública: A Consulta Pública nº 14 foi realizada entre os dias 18/03/2021 e 06/04/2021. Foram recebidas 1.199 contribuições, sendo 222 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 977 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Todas as opiniões foram desfavoráveis à recomendação da Conitec. Os principais temas presentes nas contribuições foram referentes a: eficácia comprovada do tratamento; ganho na qualidade de vida; modificação da história natural da doença; único tratamento disponível para a doença e acesso a um medicamento de alto custo. O demandante apresentou uma proposta de preço com redução de 21,71% (R\$ 1.075,02). De acordo com o demandante, em cinco anos haveria uma economia de -R\$ 308.019.619 frente ao cenário atual de judicialização.

Recomendação final: O Plenário da Conitec, em sua 97ª Reunião Ordinária, realizada no dia 05 de maio de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação da alfa-*glucosidase*, terapia de reposição enzimática para o tratamento da Doença de Pompe de início tardio. A plenária entendeu que não houve evidências adicionais na consulta pública e não houve mudança nas conclusões observadas anteriormente para os desfechos considerados. A Conitec considerou que, os benefícios apresentados nas evidências de eficácia são de qualidade metodológica associada e confiabilidade baixas, além de ainda apresentar um alto custo. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 612.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Doença de Pompe, também conhecida como glicogenose do tipo II de Cori, foi descrita pela primeira vez em 1932. É uma doença metabólica genética rara, na qual os acometidos apresentam deficiência total ou parcial da enzima maltase ácida (alfa glicosidase ácida, alfa 1,4 glucosidase). Trata-se da forma mais grave das glicogenoses, associada à elevada morbi-mortalidade (1,2,3). A deficiência desta enzima resulta no acúmulo de glicogênio no interior dos lisossomos localizados no músculo esquelético, cardíaco, liso e em outros tecidos e órgãos (rins, fígado, glândulas endócrinas, cérebro).

Como resultado deste processo, os lisossomos rompem-se e determinam uma série de disfunções orgânicas, derivadas da ação autofágica destas organelas, como ocorre nas fibras musculares, gerando dano muscular grave (1,2,3). A DP pode ser classificada em grupos A, B, C e D de acordo com a idade do início dos sintomas, acometimento cardíaco e velocidade de progressão da doença (3,4).

Inúmeras mutações patogênicas foram identificadas no gene GAA (localizado no cromossomo 17), o qual codifica a enzima alfa glicosidase ácida. De fato, a atividade desta enzima se relaciona com a idade de início e a taxa de progressão da DP. Algumas mutações ocasionam ausência de atividade enzimática e resulta na DP de início precoce, infantil ou clássica, forma mais grave da doença. Por outro lado, outras possíveis combinações resultam numa atividade enzimática residual, causando uma manifestação de início mais tardio da doença e com progressão mais lenta. Embora a DP seja pouco frequente, ela está associada a impacto significativo para os pacientes acometidos (1,2,3,4).

A forma precoce da doença é manifestada antes do primeiro ano de vida e os acometidos apresentam as formas mais graves da doença, com fraqueza muscular generalizada, cardiomegalia e hipertrofia cardíaca (3,5). A forma precoce pode ainda ser dividida nos grupos A e B, sendo que este último não apresenta acometimento cardíaco (4,5). A morte se dá tipicamente no primeiro ano de vida como resultado da insuficiência cardiorrespiratória (4).

A forma tardia da doença é dotada de melhor prognóstico e manifesta-se a partir de um ano de idade, podendo surgir ainda na infância, na adolescência ou ainda na vida adulta. A forma tardia da DP pode ser classificada nos grupos C e D. O grupo C apresenta os sinais típicos da doença ainda na infância e adolescência e, o grupo D, a manifestação dos sintomas ocorre em algum momento da vida adulta. Em ambos os casos, a DP cursa com evolução mais lenta, com sinais e sintomas multissistêmicos, incluindo fraqueza muscular progressiva principalmente nas costas e membros inferiores, miopatia e insuficiência respiratória crônica (5,6,7). Comumente, os pacientes apresentam limitações progressivas ou mesmo intolerância ao realizar uma atividade física. Como o acometimento respiratório é frequente, o quadro pode ser agravado por infecções nas vias aéreas e, portanto, a insuficiência respiratória e complicações associadas representam a causa mais comum de morte. Ademais, muitos podem vir a se tornar dependentes de ventilação pulmonar mecânica

devido à insuficiência respiratória. Outro fator limitante da qualidade de vida destes pacientes é desenvolvimento de complicações relacionadas à fraqueza muscular, levando à necessidade de dispositivos que auxiliem na deambulação, como a cadeira de rodas (3,4,5,6,7).

Em geral, a incidência é constantemente variável e influenciada por fatores como grupos étnicos e geografia, sendo estimada em 1/138.000 para os grupos A e B e de 1/57.000 para os grupos C e D. Na Holanda, a incidência de DP tardio é da ordem de 1/57.000 adultos e em Taiwan de 1/27.866. Nos Estados Unidos, estima-se que a ocorrência de novos casos de DP (precoce e tardio) seja de 1/40.000 nascidos vivos, sendo 1/14.000 entre afro-americanos. Alguns estudos apontam maior prevalência entre chineses e moradores de Taiwan (8,9).

A epidemiologia da DP no Brasil é desconhecida. Não existem registros públicos, nem estudos sobre a prevalência ou incidência da DP no país. Os dados acerca do número de doentes são oriundos de instituições que comumente acompanham estes pacientes (8,9).

Segundo Relatório de Recomendação da CONITEC nº 481 de outubro de 2019, existem cerca de 160 pacientes com o diagnóstico de DP no Brasil, sendo 30% a 40% deles com o estágio precoce da doença (8).

O diagnóstico da DP deve ser confirmado com exames bioquímicos e/ ou genéticos quando há suspeita clínica ou laboratorial para DP (7,8). No Brasil, o Programa Nacional de Rastreamento Neonatal não contempla o diagnóstico da DP. Conforme descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (9) de 2020, a suspeita de DP de início tardio deve ser considerada quando existirem ao menos um dos sinais e sintomas:

- fraqueza muscular progressiva (principalmente nos membros inferiores);
- levantar da posição em decúbito através de uma rotação do corpo lateral;
- sinal de Gowers positivo;
- escápula alada, atrofia do músculo paraespinal;
- fraqueza facial ou ptose palpebral (uni ou bilateral);
- alterações eletrocardiográficas como taquiarritimias ventriculares e supraventriculares, síndrome Wolff–Parkinson–White;
- irmão de qualquer sexo com DP;
- progressão de sintomas respiratórios para insuficiência respiratória por fraqueza muscular diafragmática e intercostal, desencadeados por infecção, cirurgias ou aspiração;
- níveis elevados de creatinoquinase (CK). A CK está uniformemente elevada na DP Precoce e na forma juvenil (grupo C), atingindo até 2000 UI/L, podendo estar normal na DP Tardia, no grupo D;
- níveis elevados de transaminases hepáticas [alanina aminotransferase ou transaminase glutâmico pirúvica – (ALT/TGP) e aspartato aminotransferase ou transaminase oxalacética (AST/TGO)] e lactato desidrogenase (LDH), com a gama glutamiltransferase (gama GT) normal;

- eletromiografia (EMG) com características miopáticas e condução nervosa é usualmente normal. O EMG deve preferencialmente avaliar a musculatura paraespinal ou esternocleidomastoideo;
- biópsia muscular com presença de vacúolos citoplasmáticos mostrando aumento da atividade lisossomal à reação pela fosfatase ácida e aumento do conteúdo de glicogênio pela coloração de ácido periódico de Schiff (PAS-positivo).

O diagnóstico laboratorial pode ser feito através da medida da atividade da enzima alfa-glicosidase em papel de filtro quando o paciente é sintomático. No entanto, este teste precisa ser confirmado pela atividade desta enzima em outro tecido. Os fibroblastos da pele são considerados o tecido padrão-ouro para diagnóstico (7,8). Como os testes enzimáticos apresentam limitações no que se refere à identificação do grau de comprometimento de produção da enzima e, portanto, diferenciar os homocigotos e heterocigotos, os testes genéticos são recomendados (7,8). A análise do gene GAA pode ser útil quando a atividade enzimática é próxima ao normal e o paciente é sintomático, no aconselhamento genético e no auxílio na classificação da apresentação clínica da DP (6,7,8).

4.2 Tratamento recomendado

Como a doença possui diferentes manifestações sistêmicas, o tratamento deve incluir abordagem com diferentes profissionais, incluindo tratamento psicossocial, nutricional e fisioterapêutico, além de consulta médica e acompanhamento com especialistas para seguimento dos diferentes sintomas (9). O tratamento farmacológico específico pode ser feito através da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) e visa corrigir a perda da função enzimática através do aumento dos níveis celulares e teciduais pela administração exógena da alfa alglucosidase. Dados relativos às evidências sobre o tratamento são apresentadas na seção de evidências científicas deste documento (7,8,9).

O medicamento alfa-alglucosidase foi registrado na ANVISA em junho de 2019 e possui como indicação a reposição enzimática para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Pompe. Em outubro de 2019, por intermédio de uma demanda interna, o medicamento alfa-alglucosidase foi avaliado com recomendação preliminar de incorporação no SUS. O documento sinaliza que, embora o impacto orçamentário seja elevado, as evidências são suficientes para concluir de que há benefícios do uso do alfa-alglucosidase para pacientes com DP de início precoce.

No entanto, no que se refere ao estágio mais tardio da doença, o alfa-alglucosidase mais cuidados de suporte apresentou uma relação de custo-efetividade incremental de R\$ 5.306.919 por ano de vida ganho (AVG) em comparação a cuidados de suporte. Além disso, o impacto orçamentário variou de R\$ 102,4 milhões a R\$ 156,87 milhões no primeiro ano e entre R\$ 613,78 milhões e R\$ 1,02 bilhões após transcorridos cinco anos.

Por fim, considerando o elevado impacto orçamentário associado ao uso do alfa-alglucosidase para pacientes com DP de início tardio, por unanimidade, o alfa-alglucosidase foi aprovado apenas para uso em pacientes com DP de início

precoce. Na fase de consulta pública, novas evidências não foram recuperadas e a proposta de compartilhamento de risco apresentada pela empresa foi avaliada como insuficiente para justificá-la.

Desta forma, em junho de 2020, foi publicado o PCDT para tratamento da Doença de Pompe e no que tange ao uso da terapia de reposição enzimática com alfa-*glucosidase*, estão excluídos os pacientes que apresentarem DP de início tardio, condição médica irreversível e que implique em sobrevida provavelmente inferior a 6 meses, como resultado da DP ou de outra condição médica associada, idade superior a 18 anos que, após informados acerca dos benefícios e riscos associados ao tratamento, recusarem-se a serem tratados, além de histórico de falha na adesão ao tratamento.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A alfa-*glucosidase* é uma fonte exógena de alfa *glucosidase* ácida (GAA). A alfa-*glucosidase* se liga aos receptores de manose-6-fosfato localizados na superfície celular, através das cadeias de carboidrato da molécula e, após a ligação, a alfa-*glucosidase* é internalizada e transportada para os lisossomos, onde recebe uma clivagem proteolítica a qual aumenta sua atividade enzimática. Desta forma, a alfa-*glucosidase* exerce sua atividade enzimática atuando na clivagem do glicogênio existente no lisossomo (10).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Alfa- <i>glucosidase</i>
Nome comercial	Myozyme®
Apresentação	MYOZYME® 50 mg pó liofilizado para solução injetável – um frasco-ampola contendo 52,5 mg de alfa- <i>glucosidase</i> , com uma dose extraível de 50 mg após reconstituição, acondicionado em cartucho de cartolina.
Detentor do registro	SANOFI -MEDLEY FARMACÊUTICA
Fabricante	Genzyme Ireland Limited - Waterford, Irlanda (Importado por: Genzyme do Brasil Ltda).
Indicação aprovada na Anvisa	MYOZYME® é indicado para o uso prolongado, como terapia de reposição enzimática para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado da doença de Pompe (deficiência da alfa <i>glucosidase</i> ácida).
Indicação proposta	Tratamento da Doença de Pompe de início tardio.
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.
Preços unitários propostos	O preço apresentado pelo demandante é de R\$ 1.131,60, prevendo a isenção tributária.

Fonte: Bula do medicamento Myozyme® aprovada pela Anvisa (10).

Contraindicações: o medicamento MYOZYME[®] é contraindicado para pacientes que apresentaram hipersensibilidade grave (reação anafilática) à alfa-*glucosidase* ou a qualquer um dos componentes do medicamento. Os riscos e os benefícios da continuidade do tratamento deverão ser avaliados pelo médico nestas situações (10).

Cuidados e Precauções: reações anafiláticas envolvendo risco de morte, incluindo choque anafilático foram observadas em pacientes durante a infusão do medicamento. Portanto, em função do potencial risco de reações graves durante o período de infusão, procedimentos de suporte médico adequados, incluindo equipamento de ressuscitação cardiopulmonar, especialmente para pacientes com hipertrofia cardíaca e pacientes com comprometimento significativa da função respiratória, devem estar disponíveis durante o período de administração do fármaco. Um pequeno número de pacientes desenvolveu choque anafilático e/ou parada cardíaca durante a infusão, o que requereu medidas de suporte avançado. Se ocorrerem reações graves de hipersensibilidade ou anafiláticas, a descontinuação imediata da administração de alfa-*glucosidase* deve ser considerada e deve ser iniciado tratamento médico apropriado (10).

Eventos adversos: os eventos adversos mais graves estão relacionados com a insuficiência cardiorrespiratória e reações anafiláticas que podem ocorrer durante o processo de infusão do medicamento. Reações alérgicas consideradas comuns também foram observadas ao longo do processo de infusão, como urticária, rubor, desconforto no peito, tonturas, parestesias, vômitos, diarreia, náuseas, hiperidrose, mialgia, sensação de calor, piroxia, desconforto gástrico, aperto na garganta, edema periférico, inchaço local e aumento da pressão arterial (10).

5.2 Preço proposto para incorporação

Quadro 2: Preço da alfa-*glucosidase* proposto pelo demandante para a ampliação de uso do medicamento na DP tardia

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço máximo de venda ao governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³	Custo médio anual do tratamento ⁴
Frasco-ampola contendo 52,5 mg de alfa- <i>glucosidase</i> , com uma dose extraível de 50 mg após reconstituição, acondicionado em cartucho de cartolina	R\$ 1.131,60 por frasco-ampola	R\$ 1.540,23 por frasco-ampola	R\$ 1.373,10 por frasco-ampola	R\$ 963.916,20

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê (Anexo 1). O preço apresentado pelo demandante prevê isenção tributária.

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) atualizada em 04/01/2021;

³ Média da única compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Painel de Preços em Saúde.

⁴ Considerando um adulto com peso médio de 65,8 Kg, com 49 anos de idade. Considerou-se a dose de 20mg/Kg e posologia com aplicação a cada 15 dias (conforme previsto em bula), totalizando 27 ampolas por aplicação e 26 administrações ao ano. O valor unitário da ampola foi o praticado na compra pública.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo Sanofi Medley Farmacêutica LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento MYOZYME®, para DP de início tardio, visando avaliar a sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Elementos da pergunta PICO elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com doença de Pompe de início tardio
Intervenção (tecnologia)	alfa- <i>glucosidase</i>
Comparação	Placebo ou ausência de tratamento
Desfechos (Outcomes)	sobrevida, qualidade de vida, ventilação mecânica, capacidade vital forçada (CVF), força muscular, teste de caminhada de 6 minutos (TC6min), mobilidade, efeitos adversos, formação de anticorpos.
Tipo de estudo	Ensaio Clínico Randomizado (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*.

*Estudos observacionais, apesar de apresentarem baixa qualidade metodológica, foram considerados em função da doença em análise tratar-se de uma enfermidade rara.

Pergunta: O uso da alfa-*glucosidase* é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com doença de Pompe de início tardio quando comparado aos cuidados usuais (sem tratamento específico)?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégias de busca apresentadas no Anexo 1, o demandante conduziu buscas nas bases MEDLINE (via PUBMED), EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) e LILACS. Adicionalmente, o demandante realizou pesquisa no ClinicalTrials.gov, identificando 109 protocolos de estudos, dos quais um foi adicionado à revisão sistemática. Além disso, no processo de revisão do dossiê, o demandante adicionou mais um estudo a partir de contato com especialistas da área.

A busca resultou no levantamento de 1.719 referências. Após a remoção das duplicatas, 1.393 resumos foram avaliados. A seleção dos estudos pelo demandante foi realizada em duas etapas, sendo a primeira delas a avaliação de títulos e resumos e, a segunda fase incluiu a leitura dos textos completos. A seleção dos estudos e a extração de dados foi realizada de forma independente por dois revisores.

O demandante selecionou 32 referências, relativas a 25 estudos (Quadro 3), de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: pacientes com DP de início tardio, em uso de TRE com alfa-glicosidase, ensaios clínicos randomizados (incluindo os de fase 2, independentemente do tamanho amostral), estudos observacionais, estudos de vida real e estudos de intervenção não comparados (séries de caso/"*single arm studies*") com pelo menos 30 pacientes. Os artigos foram publicados em inglês, português, espanhol ou italiano.

A revisão sistemática executada pelo demandante incluiu apenas um ensaio clínico randomizado (11), descrito em cinco diferentes publicações, um estudo de coorte comparando pacientes tratados e não tratados (12) (descrito em duas publicações) e 23 estudos observacionais não controlados e estudos de intervenção não comparados (13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39). Destes, algumas publicações apresentam populações sobrepostas nos trabalhos. Segundo o demandante, não foi possível distinguir adequadamente as populações nestes trabalhos. Portanto, o quadro 3 apresenta 28 estudos.

As principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática elaborada pelo demandante são apresentadas no quadro 3.

Adicionalmente, o demandante levantou duas revisões sistemáticas já produzidas e disponíveis na literatura a fim de comparar com os resultados também obtidos em sua própria revisão.

Quadro 3. Principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática realizada pelo demandante

Autor/ano/ país	Tipo de estudo	Pacientes	Idade	Idade de início dos sintomas	Sexo masculino	Suporte ventilatório	Uso de cadeiras de rodas	Intervenção	Tempo de seguimento
Alonso-Pérez 2019, Espanha (13)	Coorte	36	NR	NR	NR	NR	NR	alfa- α -glicosidase (posologia NR)	4 anos
Anderson, 2014, UK (14)	Coorte	62	46,5 \pm 13,8	39,7 \pm 15,2	60%	43%	16,4%	alfa- α -glicosidase (posologia NR): n=59 Sem tratamento: n=3	NR
Angelini 2012, Itália (15)	Coorte	74	43 \pm 15,4	28,3 \pm 15	44,6%	36%	9,46%	alfa- α -glicosidase 20mg/kg bissemanal	Até 4 anos
Angelini 2012, Itália (16)	Coorte	40	51 \pm 13	NR	45%	35%	0	alfa- α -glicosidase 20mg/kg bissemanal	Até 4 anos
Clemens 2017, NR (17)	Coorte	68	45,8 (16 - 70)	28,7 (2,7-53,6)	53%	38%	NR	alfa- α -glicosidase (posologia NR)	Até 9 anos
De Vries 2012, Holanda (18)	Coorte	69	NR	30,8 (1,4 - 62)	52%	36%	39%	alfa- α -glicosidase 20mg/kg bissemanal	Mediana: 3 anos
De Vries 2017, Holanda (19)	Coorte	73	NR	32,1 (1,4 - 62,2)	51%	30%	36%	alfa- α -glicosidase 20mg/kg bissemanal	Mediana: 3 anos
Filosto 2019, Itália (20)	Coorte	64	46,5 \pm 17,6	NR	45,3%	NR	NR	alfa- α -glicosidase 20mg/kg bissemanal	Até 8 anos
Gungor 2011, Multicêntrico (21)	Coorte	163	NR	NR	45%	50%	52%	alfa- α -glicosidase	Mediana: 3 anos (de 0,5 a 8 anos)
Gungor 2013, Multicêntrico (12)	Coorte	283	49 (19 - 81)	38 (1 - 72)	50%	40%	38%	alfa- α -glicosidase: n=204 Controle: n=79	Mediana: 6 anos (de 0,04 a 9 anos)
Gungor 2013, Multicêntrico (22)	Coorte	174	NR	NR	46%	48%	52%	alfa- α -glicosidase (posologia NR)	Mediana: 4 anos (de 0,5 a 8 anos)
Harlaar 2019, França e Holanda (23)	Coorte	30	49 (41-60)	NR	47%	23%	23%	alfa- α -glicosidase 20 mg/kg bissemanal	Mediana: 9,8 anos (IQR 8,3 - 10,2)
Kuperus 2017, Holanda (24)	Coorte	102	52 (24 - 76)	33 (1 - 62)	52%	26%	31%	alfa- α -glicosidase 20mg/kg bissemanal:	Mediana: 5 anos

								n=88 Sem tratamento: n=14	
Kuperus 2018, Holanda (25)	Coorte	131	49 (1 – 76)	31 (0 – 62)	50%	22%	31%	alfa- alglicosidase (posologia NR): n=112	5 anos
Mazorati 2012, Itália (26)	Estudo de intervenção não comparado	4	46±6	NR	50%	NR	NR	alfa- alglicosidase 20 mg/kg bissemanal	1 ano
Nagura 2019, Japão (27)	Coorte	63	32,6 (16,7- 72,7)	42,0 (18,6-72,6)	NR	NR	NR	alfa- alglicosidase 20 mg/kg bissemanal	9 anos
Orlikowski 2001, França (28)	Estudo de intervenção não comparado	5	47,8±14,4	24,8±11,5	40%	100%	60%	alfa- alglicosidase 20mg/kg bissemanal	1 ano
Ravaglia 2010, NR (29)	Estudo de intervenção não comparado	14	48,4±15	NR	57%	NR	NR	alfa- alglicosidase 20mg/kg bissemanal	Mediana: 29 meses
Regnery 2012, Alemanha (30)	Coorte	38	53 (27 – 73)	36,2±10,5	47%	34%	16%	alfa- alglicosidase 20mg/kg bissemanal	36 meses
Semplicini 2020, França (37)	Coorte	158	50,3 (IQR 40,8 – 62,0)	36,5±14,5	48,1%	51,3%	18,4%	alfa- alglicosidase 20mg/kg bissemanal	Mediana: 5,34 anos
Shirilla, 2010 (31)	Coorte	765	NR	NR	NR	NR	NR	alfa- alglicosidase 20mg/kg bissemanal: n=706 alfa- alglicosidase (com ajuste de dose): n=59	NR
Stockton 2020, multicêntrico (39)	Coorte	396	45,0 (34,8-57,2)	33,7 (17,0 – 45,0)	50%	16%	6,1%	alfa- alglicosidase (posologia NR)	Mediana: 4,0 anos (IQR 2,7 -4,6)
Van Capelle 2010, Holanda (32)	Estudo de intervenção não comparado	5	Varição: 5,9 a 15,2	NR	60%	20%	0%	alfa- alglicosidase 20mg/kg bissemanal	36 meses
Van der Meijden	Coorte	408	47 (2 – 81)	29 (0 – 65)	51%	41%	34%	alfa- alglicosidase: n=265	Mediana: 5 anos (de 0 a 10)

2015, multicêntrico (33)								Sem tratamento: n=143	anos)
Van der Meijden 2018, multicêntrico (34)	Coorte	235	47 (2-81)	7 (0-39)	43%	38,6%	41,3%	alfa-glicosidase (posologia NR): n=162	6 anos
Van der Ploeg 2010 Estudo LOTS, Multicêntrico (11)	Ensaio clínico randomizado	90	44±12	28±12	51%	0%	0%	alfa-glicosidase 20mg/kg bissemanal: n=60 Placebo: n=30	78 semanas
Van der Ploeg 2016, Multicêntrico (35)	Estudo de intervenção não comparado	16	51,6±13,7	40±11,6	43,8%	0%	19%	alfa-glicosidase 20mg/kg bissemanal	6 meses
Vianello 2013, Itália (36)	Estudo de intervenção não comparado	8	51,5±12,2	33,5±12	63%	100%	37,5%	alfa-glicosidase 20mg/kg bissemanal	36 meses

Fonte: elaboração a partir do dossiê do demandante

A Secretaria-Executiva da Conitec considerou que houve coerência entre o PICO proposto, a busca realizada e os critérios de elegibilidade dos estudos incluídos pelo demandante. A busca foi abrangente, utilizando unitermos e descritores adequados nas bases de dados. As principais bases eletrônicas foram contempladas na busca por referências. A avaliação da qualidade metodológica também foi adequadamente realizada pelo demandante, por meio das ferramentas RoB 2.0 (para ensaio clínico randomizado), o estudo de coorte comparativa foi avaliado através da *Newcastle-Ottawa Scale* e os estudos de série de casos e observacionais não comparados pela *JBI tool Checklist for Case Series*. O checklist AMSTAR-2 foi usado para avaliar a qualidade das revisões sistemáticas (40,41,42). O julgamento completo da qualidade da evidência também foi avaliado pelo sistema GRADE (43,44).

Adicionalmente, a Secretaria-Executiva da Conitec optou por replicar a busca do demandante, com o PICO alterado no item tipo de estudo. O novo PICO considerou apenas delineamentos de ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e estudos observacionais com grupo comparador, na tentativa de verificar a disponibilidade de nova evidência publicada com estes delineamentos (tabela 2).

Tabela 2. Elementos da pergunta PICO replicada pela Secretaria-Executiva da CONITEC.

População	Pacientes com doença de Pompe de início tardio
Intervenção (tecnologia)	alfa-glicosidase
Comparação	Placebo ou ausência de tratamento
Desfechos (Outcomes)	sobrevida, qualidade de vida, ventilação mecânica, capacidade vital forçada (CVF), força muscular, teste de caminhada de 6 minutos (TC6min), efeitos adversos, formação de anticorpos.
Tipo de estudo	Ensaio Clínicos Randomizados (incluindo estudos de fase II, independentemente do tamanho amostral); revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, estudos observacionais do tipo coorte comparadas.

Fonte: elaboração própria

O fluxograma com o processo de seleção das evidências está descrito na figura 1. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no novo PICO (Anexo 2).

Quatro estudos foram incluídos a partir do processo de seleção realizado por esta Secretaria. A análise das evidências incluiu duas revisões sistemáticas, um ensaio clínico controlado e randomizado e um único estudo de coorte comparada. Este processo de busca e seleção não recuperou nenhuma nova evidência com os delineamentos acima descritos acerca do uso da alfa-glicosidase para DP de início tardio em comparação com a revisão realizada pelo demandante e pelo Relatório de Recomendação nº 529/2020, que aprovou que o PCDT da Doença de Pompe (9).

Por outro lado, a revisão sistemática realizada pelo demandante incluiu 32 publicações correspondentes a 25 estudos. O demandante incluiu em sua revisão estudos observacionais, sendo a maioria deles, estudos de braço único (sem comparador). Apesar de o demandante afirmar que incluiu 32 artigos advindos de 25 estudos, ao realizar suas

considerações sobre a RS, os autores afirmam que incluíram 23 estudos, derivados de 30 artigos, deixando conflitante as informações. A meta-análise apresentada pelo demandante aponta que pode haver eficácia no desfecho de mortalidade e no teste de caminhada de seis minutos.

Mesmo tratando-se de uma enfermidade rara, o que dificulta a realização de estudos com maior robustez metodológica, a Secretaria-Executiva da CONITEC optou por não considerar os estudos observacionais sem grupo comparador em sua análise, pois a evidência oriunda destes estudos é considerada frágil. Além disso, já existem duas revisões sistemáticas publicadas na literatura que consideram os estudos observacionais em suas análises. Conforme o próprio demandante descreve em seu dossiê, as conclusões apontadas pela revisão elaborada por eles são semelhantes às consideradas na RS de Schoser e colaboradores (46).

Logo, dentre as referências selecionadas pelo demandante, foram consideradas somente o ensaio clínico randomizado, o estudo de coorte comparativa que avaliaram os desfechos de sobrevida, capacidade vital forçada, teste de caminhada de seis minutos, qualidade de vida e efeitos adversos.

Desta forma, optou-se por considerar na análise destes desfechos apenas as revisões sistemáticas da literatura (também discutidas pelo demandante em seu dossiê), o único ensaio clínico controlado e randomizado e o estudo de coorte com comparação (também considerados na revisão sistemática do demandante) (11,12,45,46).

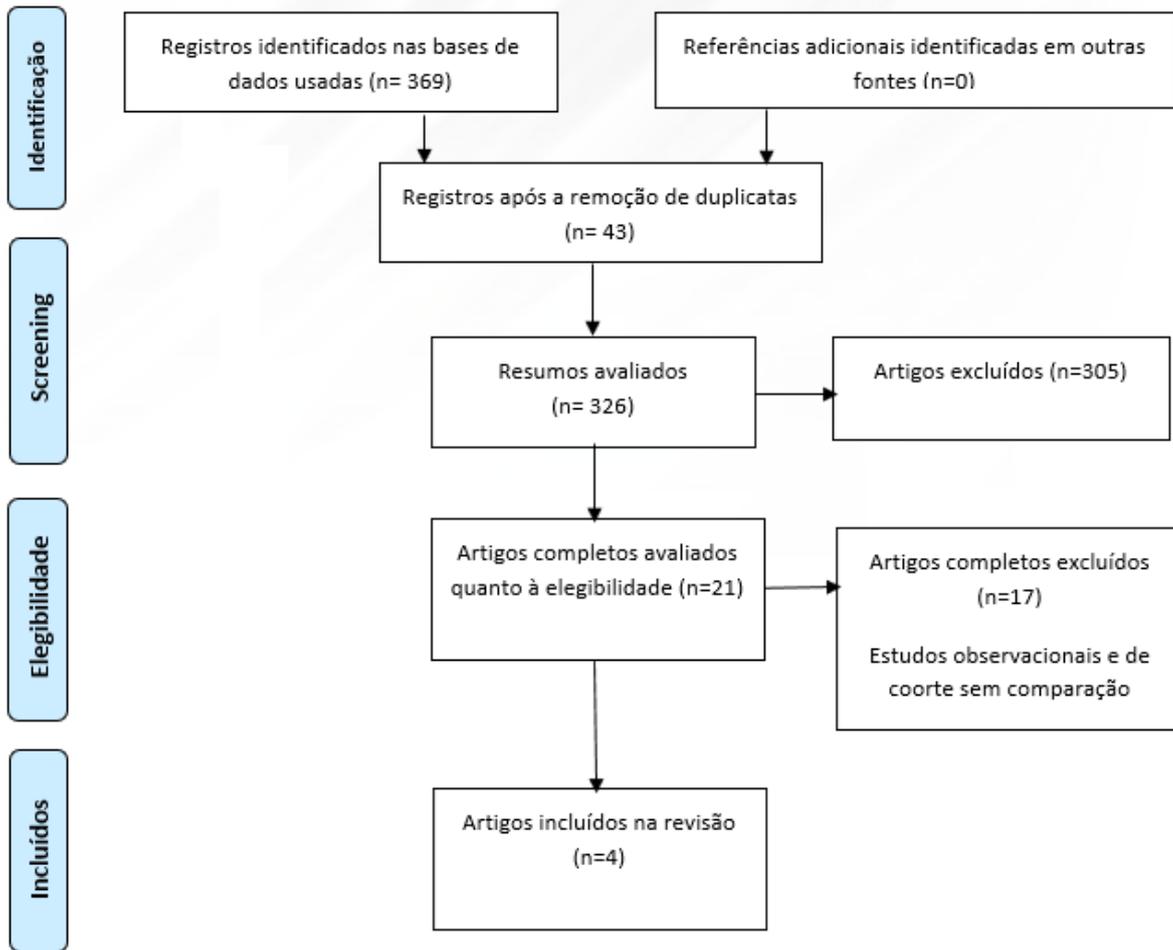


Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências da busca e seleção realizadas pela Secretaria-Executiva da Conitec
 Fonte: elaboração própria.

O estudo de van der Ploeg (2010) (11) é um ensaio clínico controlado, randomizado e multicêntrico que envolveu noventa pacientes (entre 10 e 70 anos de idade) com diagnóstico confirmado de DP de início tardio (com 8 anos ou mais, livres de ventilação mecânica), os quais receberam 20mg/kg peso corporal ou placebo a cada duas semanas pelo período de 78 semanas. Destes, 60 pacientes receberam a intervenção e 30 receberam o placebo. Todos os pacientes, no *baseline*, eram capazes de caminhar 40 minutos no teste de caminhada de seis minutos, apresentaram capacidade vital forçada inferior a 30% e alguma evidência de fraqueza muscular. A média de idade para início dos sintomas foi maior nos pacientes que receberam a intervenção (30,3 +/- 12,3 anos), para as demais características (sexo, raça, duração da doença, uso de suporte para deambular, suporte ventilatório e qualidade de vida) os grupos eram similares.

Revisão produzida por Toscano e colaboradores (2013) (45), sintetizou os estudos clínicos publicados acerca da eficácia e segurança da alfa-*glucosidase* em pacientes com DP de início tardio. A busca se deu nas bases eletrônicas EMBASE e MEDLINE em janeiro de 2012. Foram incluídos ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos observacionais, séries de caso e relatos de caso. Os dados dos desfechos relacionados à dosagem de CK, função motora avaliada pelo teste de caminhada de 6 minutos, avaliação respiratória (capacidade vital forçada, necessidade de suporte ventilatório,

qualidade de vida e eventos adversos foram extraídos dos estudos. Vinte e um artigos foram incluídos na revisão. Dos estudos, apenas um (van der Ploeg, 2010) é um ensaio clínico. Os demais são estudos de coorte ou observacionais. O número total de pacientes foi de 368 e a maioria deles apresentavam idade entre 40-59 anos (44%). A data de início do aparecimento dos sintomas não estava disponível para 74 pacientes.

A revisão sistemática com meta-análise de Schooser e colaboradores (2017) (46) foi conduzida nas bases MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library e avaliou a eficácia e segurança da alfa-*glucosidase* em pacientes com DP de início tardio nos desfechos distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, capacidade vital forçada, sobrevida, status de deambulação e uso de ventilação. Foram aceitos estudos como ensaios clínicos, estudos observacionais (retrospectivos e prospectivos), estudos de extensão dos ensaios clínicos (braço único) e estudos de braço único. Todos os dados relativos aos desfechos foram extraídos e adequadamente combinados na meta-análise. Dezenove estudos foram incluídos na revisão.

Por fim, o estudo de Gungor e colaboradores (2013) (12) é uma coorte prospectiva que envolveu 283 pacientes, dos quais 72% receberam TRE com alfa-*glucosidase*. A mediana de seguimento foi de 6 anos. A mediana de idade foi 48 anos. O estudo avaliou o efeito da alfa-*glucosidase* na sobrevida de pacientes com DP de início tardio.

A avaliação da qualidade das duas revisões sistemáticas foi realizada pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* AMSTAR-2. As duas revisões apresentaram qualidade criticamente baixa, por não atenderem uma boa parte dos domínios considerados (Quadro 4). Como não há tradução dessa ferramenta para o português, as questões foram disponibilizadas no idioma original.

Quadro 4. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas elaboradas por Toscano e colaboradores (2013) e Schooser e colaboradores (2017)

Questões	Toscano et al, 2013 (45)	Schooser et al, 2017 (46)
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Não	Sim
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Não	Não
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Sim	Sim
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Não	Sim
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Sim	Sim
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Não	Não
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Não	Não
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Sim	Sim
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Não	Não
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Não	Não
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Não aplicável	Sim
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the metaanalysis or other evidence synthesis?	Não aplicável	Não
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Não	Não

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

Fonte: elaboração própria

A ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool* versão RoB.2 foi usada para avaliar a qualidade do único ensaio clínico controlado e randomizado de van der Ploeg (2010) (11). Os resultados estão ilustrados no Quadro 5.

Quadro 5. Risco de viés do estudo de van der Ploeg (2010), de acordo com a ferramenta RoB 2.0

Desfechos	Viés randomização	Viés desvios da intervenção pretendida	Viés decorrente da falta de dados	Viés na mensuração desfecho	Viés de seleção dos resultados	Risco de viés geral
Mortalidade	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Preocupações	Alto
Descontinuação do tratamento	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Preocupações	Alto
TC 6 minutos, CVF, força muscular, qualidade de vida, desenvolvimento de anticorpos anti- <i>alglicosidase</i> , inibição da atividade e da captação enzimática, efeitos adversos, reações infusionais, número de horas de ventilação não invasiva	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto

CVF: capacidade vital forçada; PE máx: pressão expiratória máxima; PI máx: pressão inspiratória máxima; TC 6min: teste de caminhada de seis minutos

Já o estudo de Gungor e colaboradores (2013) (12), apresentou um risco de viés moderado segundo a ferramenta *New Castle-Ottawa*. Esta escala se baseia em três domínios: seleção dos grupos de estudo, comparabilidade dos grupos e resultado de interesse. De acordo com o número e a distribuição das estrelas para cada perspectiva, os estudos foram classificados como de alta, média ou baixa qualidade pelos critérios da *Agency for Healthcare Research and Quality*. Logo, o estudo de Gungor foi classificado como de moderada qualidade metodológica pela NOS, pois não ganhou estrela no domínio comparabilidade. Apesar de não calcular tamanho amostral, engloba um número considerável de pacientes, sendo estes ajustados numa regressão linear e não definidos a priori.

6.2 Efeitos desejáveis da terapia

Os desfechos de eficácia avaliados nos estudos selecionados foram: distância percorrida do teste de caminhada de seis minutos, capacidade total forçada, qualidade de vida, tempo de ventilação e sobrevida. Os resultados para estes desfechos são apresentados abaixo.

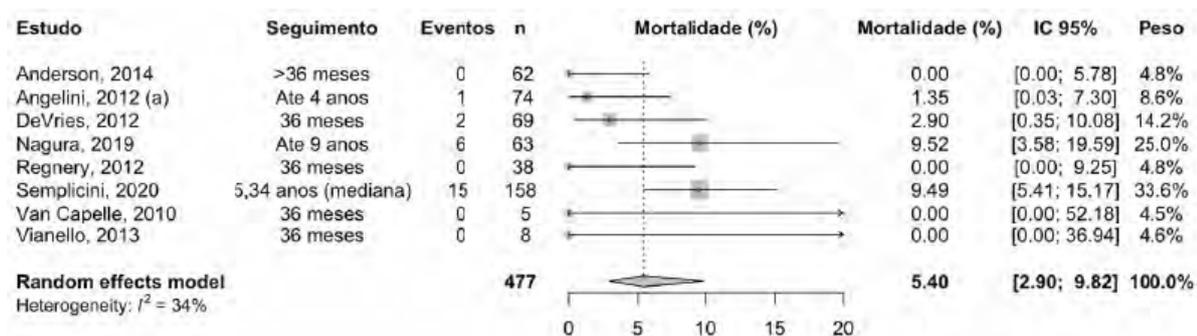
6.2.1 Mortalidade

Gungor e colaboradores (2013) (12) realizou análise de sobrevida, com ajustamento para idade, sexo, país e gravidade da doença (uso de cadeira de rodas e suporte ventilatório). O risco de morte foi 59% inferior no grupo intervenção (*hazard ratio* [HR] 0,41; IC 95% 0,19 a 0,87).

A meta-análise realizada por Shooser e colaboradores (2013) (46) incluiu seis estudos observacionais, sendo apenas um deles com comparador. A medida sumária do estudo aponta uma redução de 79% no risco de morte para aqueles pacientes em uso de alfa-*alglicosidase* (HR = 0,21 [IC95% 0,11; 0,41]). Contudo, vale ressaltar que a qualidade desta revisão é criticamente baixa.

Adicionalmente, o demandante realizou meta-análise a partir de oito estudos observacionais sem comparadores para o desfecho de mortalidade (14,15,19,27,30,32,37). A mortalidade bruta em pacientes tratados com alfa-*alglicosidase* foi de 5,4% (IC 95% 2,90 a 9,82%) e é apresentada na **Figura 2**.

Figura 2. Mortalidade bruta em pacientes tratados com alfa-*alglicosidase*



Fonte: dossiê demandante

6.2.2 Capacidade vital forçada

O ECR (11) demonstrou que não houve alteração significativa com a alfa-*alglicosidase* em relação à linha de base. No entanto, houve piora estatisticamente significativa neste parâmetro no grupo placebo. Assim, a alfa-*alglicosidase* foi

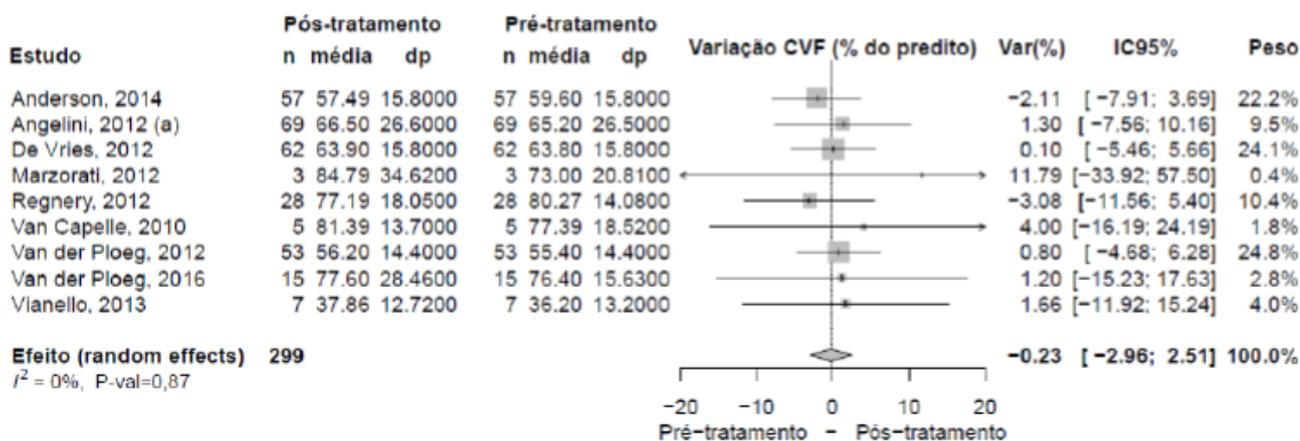
efetiva em prevenir a piora ventilatória nesses pacientes, sendo superior ao placebo. A variação absoluta na CVF foi 3,4% superior ao placebo (IC 95% 1,03 a 5,77; p=0,006).

Por outro lado, a revisão sistemática de Toscano e colaboradores (45) considerou 124 pacientes, advindos de seis estudos observacionais, os quais apresentaram dados disponíveis acerca da capacidade vital forçada. Destes, 51,4% melhoraram, 13,7% estabilizou e 34,7% declinou em sua função respiratória. Não houve uma correlação exata entre a melhora da função respiratória e a duração do tratamento. Como não foi realizada meta-análise, a avaliação estatística não foi demonstrada.

A RS realizada por Schoser e colaboradores (46) incluiu 11 estudos para avaliação deste desfecho. Pacientes não tratados obtiveram declínio em 2,3% da CVF após 12 meses e de 6,2% após 4 anos. Já os pacientes em uso de alfa-glicosidase apresentaram um aumento médio de 1,4% na CVF após 2 meses de tratamento, com retorno à CVF% basal e leve declínio no seguimento, os quais não foram relatados.

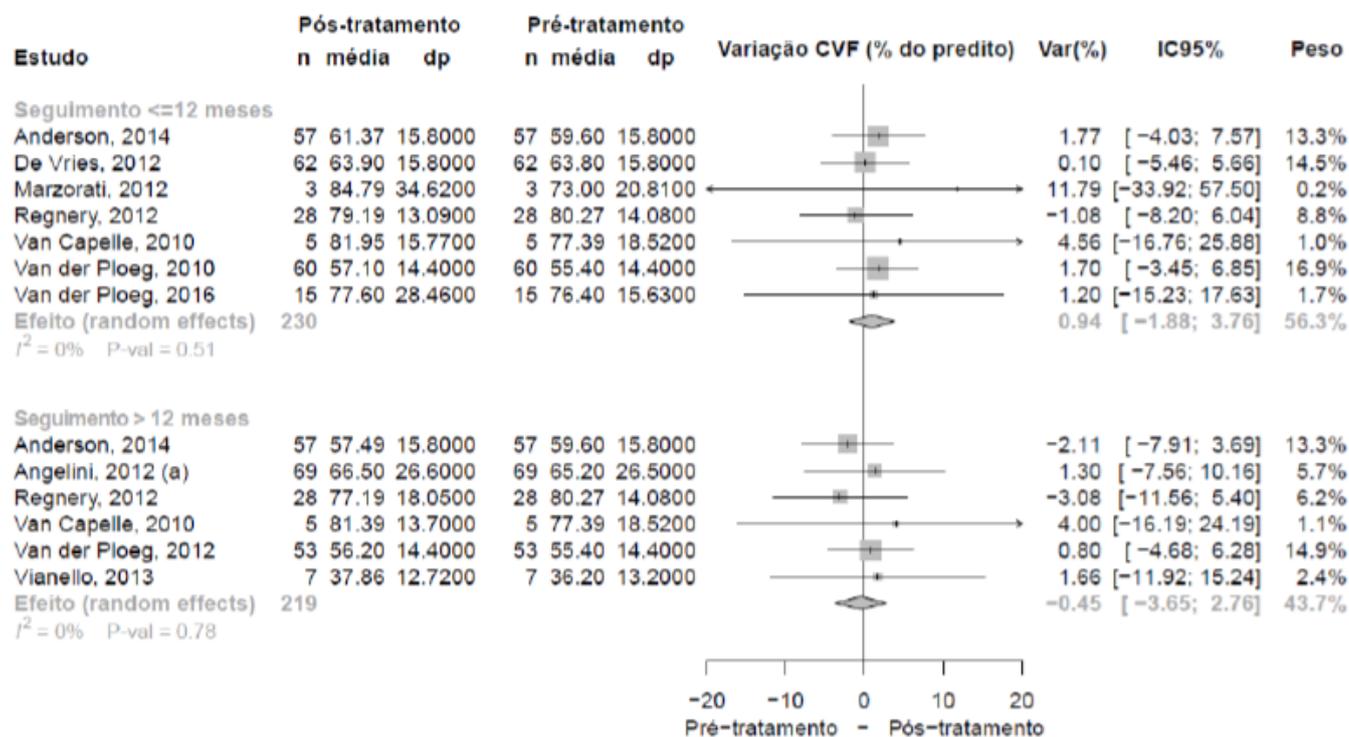
Para o desfecho Capacidade Vital Forçada (CVF), o demandante realizou meta-análise comparando valores pré e pós tratamento obtidos a partir de 9 estudos não controlados (14,15,19,26,30,32,35,36,38), em uma abordagem do tipo antes e depois, na qual as médias pré e pós tratamento são comparadas. A **Figura 3** ilustra estes achados. Posteriormente, foi realizada análise de subgrupo, de acordo com o tempo de seguimento (**Figura 4**).

Figura 3. Variação no valor porcentual predito para capacidade vital forçada pré e pós-tratamento com reposição enzimática



Fonte: dossiê demandante

Figura 4. Variação no valor percentual predito para capacidade vital forçada pré e pós-tratamento com reposição enzimática, de acordo com tempo de seguimento



Fonte: dossiê demandante

6.2.3 Teste de caminhada de 6 minutos

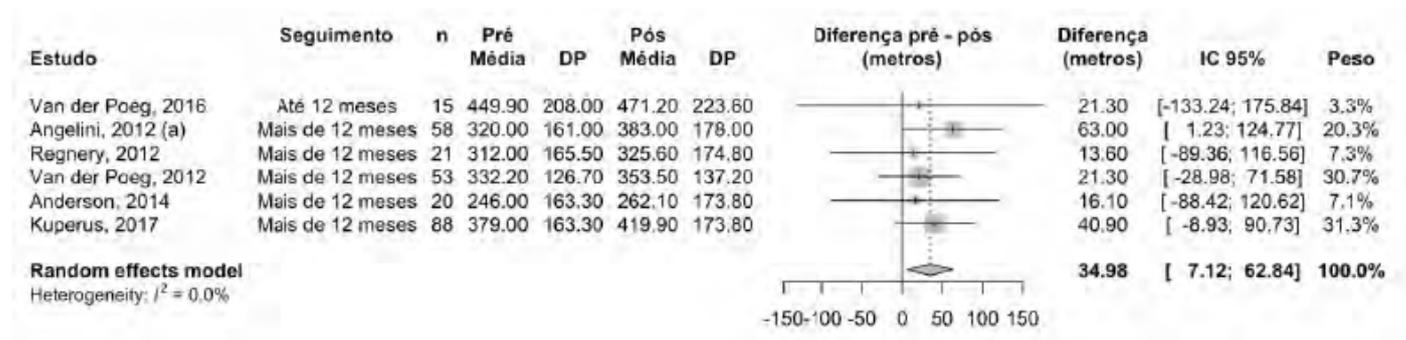
Oito estudos da revisão de Schooser (46) tinham dados disponíveis acerca do teste de caminhada de 6 minutos. Ao longo dos doze meses iniciais de tratamento, a distância média percorrida aumentou em 43 metros, chegando a 59 metros, quando comparados a pacientes que não receberam o tratamento.

Os autores avaliaram o desempenho muscular através do teste de caminhada de 6 minutos e 77,9% dos pacientes que tinham disponível o teste (122), melhoraram, 8,2% estabilizou e 13,9% declinou. Por outro lado, pretendia-se analisar o status de deambulação, porém observou-se que 115 pacientes já apresentavam algum grau de comprometimento no *baseline* e a maioria dos estudos não relatava em seus resultados alterações nesta condição em relação ao *baseline*. As melhorias apresentadas pelos autores foram pontuais.

O teste de caminhada de 6 minutos representa um desfecho intermediário de avaliação do sistema cardiopulmonar, integrando a capacidade respiratória, cardiovascular e o sistema musculoesquelético. Para realizar o teste de forma adequada, é fundamental a compreensão das tarefas a serem desempenhadas e a colaboração dos pacientes, proporcionando a interpretação correta dos resultados. No que tange a este desfecho, o grupo que recebeu a alfa-glicosidase obteve um aumento médio de 25,1 metros em relação ao *baseline*, enquanto no grupo controle este aumento foi de apenas 3 metros.

Para avaliar o impacto da alfa-glicosidase no teste de caminhada de 6 minutos, o demandante realizou meta-análise e incluiu seis estudos observacionais (sem comparadores) comparando valores pré e pós-tratamento obtidos, em uma abordagem do tipo antes e depois, na qual as médias pré e pós-tratamento são comparadas (14,15,24,30,35,38). A **Figura 5** mostra estes resultados.

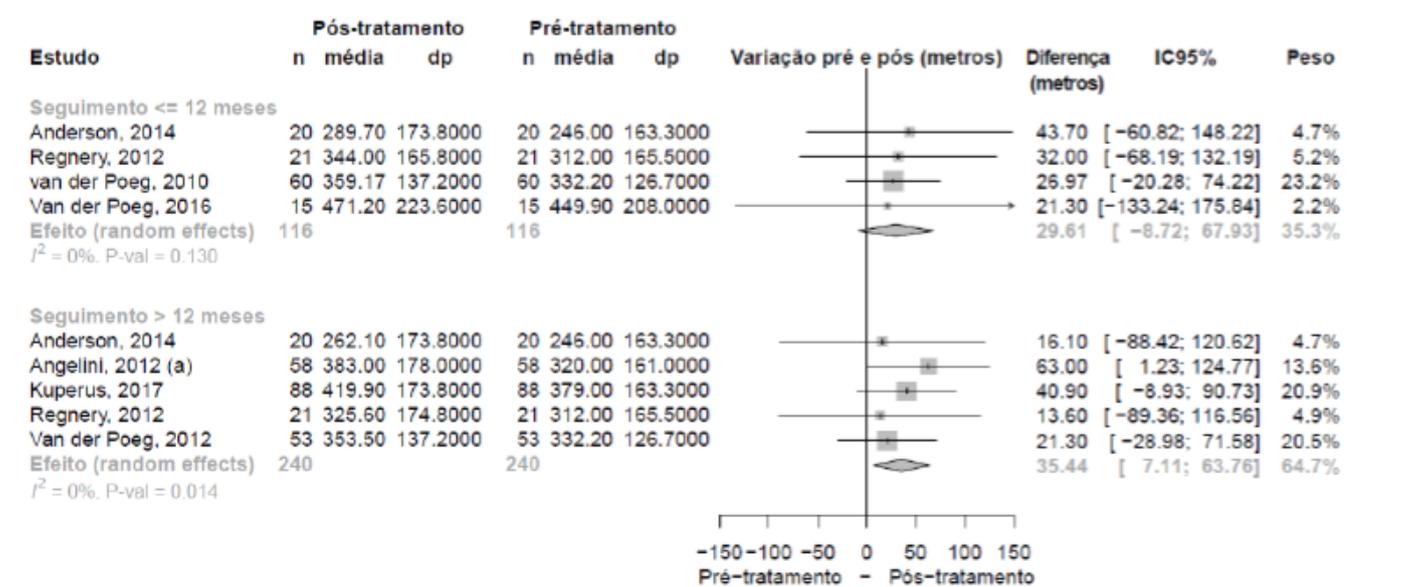
Figura 5. Variação na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos pré e pós-tratamento com terapia de reposição enzimática



Fonte: dossiê demandante

Ademais, realizou meta-análise com subgrupos em função do tempo de seguimento adotado nos estudos para este desfecho. A **Figura 6** demonstra estes achados.

Figura 6. 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



Fonte: dossiê demandante

6.2.4 Qualidade de vida

O ECR de van der Ploeg (2010) (11) avaliou como desfecho secundário o impacto do uso da alfa-*alglicosidase* no componente físico do *Study 36-Item Short Form Health Survey* (SF-36). Não houve diferença em relação ao placebo para esse desfecho, portanto, não alterando a qualidade de vida nos pacientes durante o período de 78 semanas em relação ao baseline (IC 95% -3,83 a 3,09, $p=0,83$). A evidência para este desfecho foi considerada muito baixa de acordo com o GRADE, em função de ser uma evidência indireta (uma vez que foram apenas aplicados instrumentos genéricos de qualidade de vida, como o SF-36, em que apenas o componente físico foi avaliado e risco de viés elevado pelo fato do estudo ser financiado pela indústria).

A revisão de Toscano (45) avaliou a qualidade de vida (medida através da ferramenta SF-36). Os autores apontam resultados advindos de 9 estudos, com 156 pacientes avaliados para este desfecho. Os resultados da RS apontam que somente 13 pacientes (8,3%) melhoraram nos escores de qualidade de vida após o tratamento. Desta forma, a TRE parece não interferir na qualidade de vida dos pacientes.

6.2.6 Tempo em ventilação

No que tange a este desfecho, a RS de Schoser (46) afirma que a necessidade de ventilação é mantida entre os pacientes que fazem TRE com alfa-*alglicosidase*, porém uma proporção importante de pacientes do grupo controle aumentou o uso da ventilação. No entanto, os resultados relativos a estes dados não são apresentados pelos autores.

A revisão de Toscano (47) avaliou os dados oriundos de 66 pacientes, advindos de sete estudos. A TRE com alfa-*alglicosidase* resultou na melhora na necessidade de VM em 59,1% dos pacientes, em estabilização em 36,4% dos pacientes e piora em apenas 4,5% dos pacientes. Com relação à necessidade de ventilação não-invasiva, 64,1% melhoraram, 32,1% estabilizaram e 3,8% pioraram.

Os dados sugerem que parece existir benefício da TRE nestes pacientes, porém a qualidade das duas revisões analisadas que dispunham destes dados é considerada relativamente baixa.

6.3 Efeitos indesejáveis da terapia

Os desfechos de segurança, classificados neste relatório como efeitos indesejáveis da tecnologia, foram a ocorrência de eventos adversos graves e eventos adversos totais. Abaixo seguem as descrições dos resultados de interesse para a pergunta de pesquisa em questão.

6.3.1 Eventos adversos graves

A RS de Toscano (45) relatou que os eventos graves ocorreram em quatro pacientes que faziam uso da alfa-*alglicosidase* e incluíram o edema de glote, a hemorragia traqueal, enfisema e pneumotórax. O ECR (11) mostra que estes eventos foram similares entre o grupo da intervenção e o grupo controle, com cerca de 22% de eventos graves ocorrendo no grupo intervenção e 20% no grupo placebo. Porém, o grupo controle continha apenas 30 pacientes, isto é, metade da população no grupo intervenção (60). Os principais eventos adversos graves incluíram infecções, desordens cardíacas, desordem no sistema imunológico, desordens gerais relacionadas à administração do medicamento, desordens respiratórias e torácicas, angioedema, desidratação e desordens vasculares.

6.3.2 Eventos adversos totais

No que se refere a eventos adversos totais, a revisão de Toscano (45) apresentou dados oriundos de 13 estudos que, combinados, resultaram num total de 303 pacientes, os eventos adversos individuais foram relatados apenas para 38 destes, sendo que 34 deles apresentaram eventos considerados de gravidade leve a moderada e relacionados à infusão deste medicamento. Dados relativos ao desenvolvimento de anticorpos estava disponível para 128 pacientes. Destes, 121 apresentavam títulos baixos de IgG, três apresentaram anafilaxia e dois desenvolveram anticorpos IgE para o fármaco. O impacto dos anticorpos IgG nos desfechos clínicos não foram estudados. Porém, uma paciente do sexo feminino apresentou elevada titulação deste anticorpo, com declínio de sua função neuromuscular e necessitou interromper o tratamento.

No estudo de van der Ploeg (11), a frequência de eventos adversos totais foi similar nos dois grupos (53,3% grupo intervenção e 56,7% no grupo placebo), sendo considerados de gravidade leve a moderada e não relacionadas ao medicamento do estudo. Os eventos mais comuns relatados foram dor de cabeça, nasofaringite e quedas. Reações relacionadas com a infusão ocorreram em 28% dos pacientes que receberam a alfa-*alglicosidase* e em 23% dos pacientes que receberam placebo. Reações alérgicas associadas à infusão (como urticária, rubor, hiperidrose, desconforto no peito, vômitos e aumento da pressão arterial) ocorreu entre 5% e 8% dos pacientes que receberam alfa-*alglicosidase*. Três destes pacientes tiveram reações anafiláticas e dois deles testaram positivo para anticorpos IgE contra a alfa-*alglicosidase*. Dois destes pacientes saíram do estudo. Um paciente do grupo placebo também saiu em função de dores de cabeça. Durante o estudo, houve uma morte não associada ao uso do medicamento (isquemia de tronco cerebral). Anticorpos IgG anti-*alglicosidase* alfa foram detectados em 61% dos pacientes do grupo intervenção. O tempo médio para a soroconversão foi de 4 semanas. Não foi encontrada relação entre a presença destes anticorpos e a ocorrência de eventos adversos ou comprometimento da eficácia nos desfechos analisados.

6.4 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) no quadro 6. Foram consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes das evidências incluídas para avaliação da qualidade dos seguintes desfechos: mortalidade, teste de caminhada de seis minutos, capacidade vital forçada, qualidade de vida, força nos membros superiores e segurança (Quadro 6).

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Critérios para o rebaixamento da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tratamento com alfa-glicosidase	Sem tratamento específico	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)	
Mortalidade											
1	Observacional	grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhuma	18/204	28/79	HR 0,41 (0,19 a 0,87)	190 menos por 1.000 (de 275 menos para 38 menos)	⊕⊕○○ BAIXA
Teste de caminhada de seis minutos											
2	Ensaio clínico randomizado	grave ^b	Não grave	Não grave	Não grave	Viés de publicação altamente suspeito ^c	60	30	-	DM 28,12 metros mais (2,07 mais para 54,17 mais)	⊕⊕○○ BAIXA
Capacidade vital forçada											
2	Ensaio clínico randomizado	grave ^b	Não grave	Não grave	Não grave	Viés de publicação altamente suspeito ^c	60	30	-	DM 3,4% mais (1,03 mais para 5,77 mais)	⊕⊕○○ BAIXA
Qualidade de vida											
2	Ensaio clínico randomizado	grave ^b	Não grave	grave ^{d,e}	Não grave	Viés de publicação altamente suspeito ^c	60	30	(-3,83 a 3,09)	-	⊕⊕○○ BAIXA
Força membros superiores											
2	Ensaio clínico randomizado	grave ^b	Não grave	grave ^d	Não grave	Viés de publicação altamente suspeito ^c	60	30	-	-	⊕⊕○○ BAIXA
Segurança											
2	Ensaio clínico randomizado	grave ^b	Não grave	grave ^d	Não grave	Viés de publicação altamente suspeito ^c	60	30	-	-	⊕⊕○○ BAIXA

Legenda: HR -Hazard Ratio; DM: Diferenças Médias; a. estudo observacional (coorte com comparador); b. randomização inadequada; c. Estudos patrocinados pela indústria farmacêutica; d. Desfecho secundário; e. oriunda de questionário genérico de qualidade de vida.

6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Nos desfechos de eficácia avaliados nas duas RS (45,46) e no ECR (11) tais como Capacidade Vital Forçada e teste de caminhada de seis minutos, foi verificada evidência a favor do uso da alfa-amilglicosidase. A RS de Schooser (46) aponta diferença estatisticamente significativa no desfecho de mortalidade entre pacientes que usaram TRE. Não foi encontrada evidência em termos de qualidade de vida em pacientes que usaram a TRE em comparação ao placebo durante o período de 78 semanas. A RS de Toscano (45) apontou diferenças discretas no desfecho qualidade de vida.

Quanto à segurança, na avaliação dos desfechos de eventos adversos graves, não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre placebo e alfa-amilglicosidase.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade, na qual replicou o modelo anteriormente apresentado no Relatório 481 produzido por esta Secretaria-Executiva (9), contemplando o novo valor proposto para o medicamento em análise. De forma complementar, o demandante executou uma análise de custo-utilidade, cujo modelo foi amparado em modelo publicado na literatura. Ambas as análises foram avaliadas com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. O **Quadro 7** apresenta as principais características do modelo replicado pelo demandante a partir do publicado pela CONITEC no Relatório 481 (9).

Quadro 7. Características do estudo de custo-efetividade elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado
Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	alfa-amilglicosidase x cuidados usuais (ausência de tratamento específico)	Adequado
População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos com DP de início tardio livres de ventilação mecânica e cadeira de rodas devido à perda de função motora	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Sobrevida	Adequado
Horizonte temporal	30 anos	Adequado
Taxa de desconto	Não aplicada	Inadequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (pagador)	Adequado
Medidas da efetividade	AVG	Adequado

Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não aplicada	Não aplicada
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos oriundos dos custos da intervenção (incluindo o preço proposto para a incorporação), custos do acompanhamento da doença e administração de medicamentos	Parcialmente adequado, custo da morte não é considerado.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Não aplicada	Não aplicada
Método de modelagem	Modelagem de Markov	Adequado
Pressupostos do modelo	100% da coorte seria população adulta com 49 anos, peso médio de 65,8 Kg iniciando no modelo como “vivo sintomático”	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Não realizada	Inadequado. A análise de sensibilidade é fundamental na avaliação dos parâmetros sob incerteza em uma AE. Além disso, deveria minimamente considerar os valores do PMVG, incluindo o ICMS ou o valor da última compra realizada pelo Ministério da Saúde

Fonte: elaboração própria a partir do dossiê apresentado pelo demandante

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

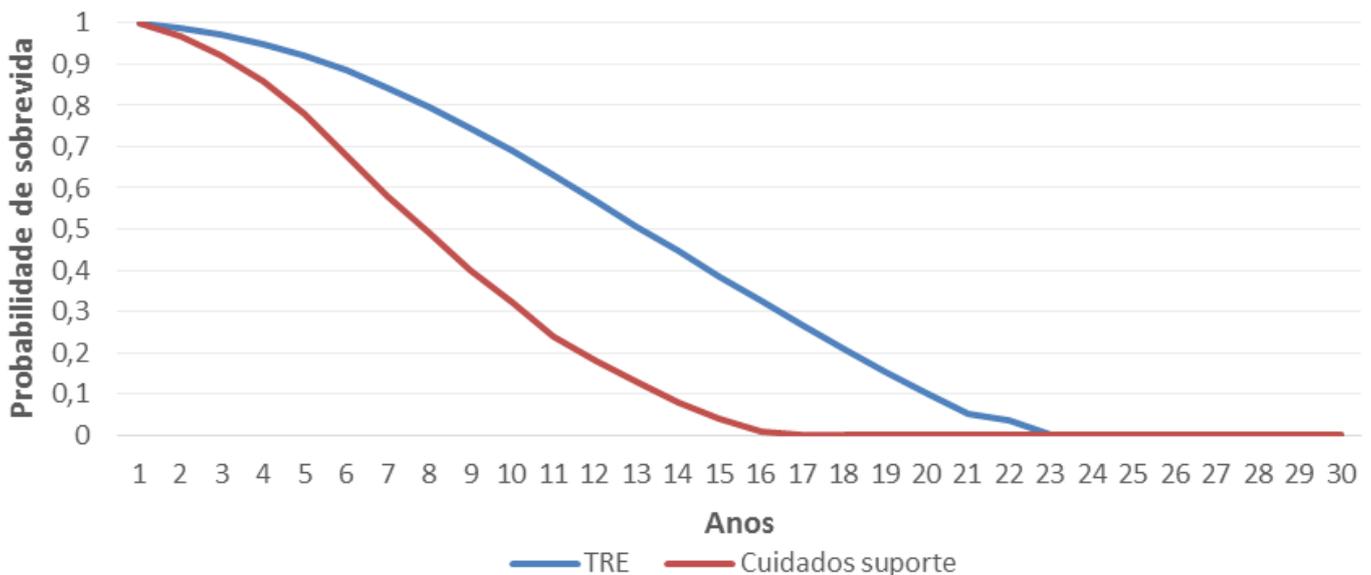
A população deste estudo foram adultos com DP de início tardio livres de ventilação mecânica e cadeira de rodas. O peso médio considerado foi de 65,8 Kg e idade de 49 anos. A dose da intervenção usada foi a referida em bula (10), isto é, 20 mg/Kg, correspondentes a 27 ampolas de alfa-glicosidase de 50 mg por infusão. As aplicações foram consideradas a cada 2 semanas, totalizando um total de 26 aplicações ao longo de 1 ano. O comparador usado foi considerado adequado, dado que não há terapia farmacológica específica disponível no SUS para este estágio da doença (9). O horizonte temporal adotado foi aceitável, dado que a maioria dos pacientes evoluem para óbito neste período.

A perspectiva foi a do SUS pagador e o horizonte temporal adotado foi de 30 anos, adequado em função da sobrevivência destes pacientes. Um modelo de Markov com ciclos anuais foi desenvolvido e contemplou os seguintes estados de saúde: vivo sintomático (livre de ventilação e de cadeira de rodas), perda de função motora (paciente em ventilação

mecânica -seja invasiva ou não e/ou em uso de cadeira de rodas e por fim, o estado de morte como absorvivo. Os custos foram calculados em reais e as efetividades em AVG. Os custos relativos à morte não foram considerados. Como o modelo contempla justamente desfechos relativos à sobrevida e a chance de morrer é diferente entre as estratégias, acredita-se que o ideal seria computar a morte, dado que este estado esteja minimamente associado à hospitalização.

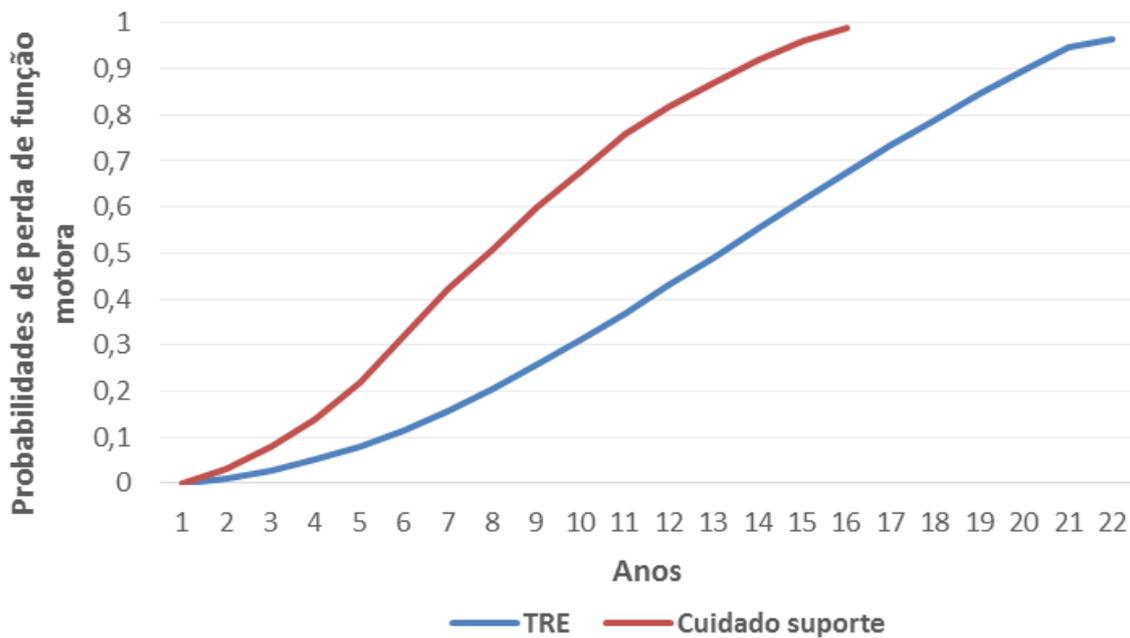
Para estimar as probabilidades do primeiro e segundo ciclo de Markov do modelo proposto, foram utilizados dados de sobrevida para vivos-sintomáticos e dados de sobrevida livre de ventilação e uso de cadeira de rodas a partir do estudo econômico de Kanters e colaboradores (47). Neste estudo, os autores estimaram as probabilidades de sobrevida, sobrevida livre de cadeira de rodas e suporte ventilatório a partir do estudo de Gungor e colaboradores (2013), o qual avaliou o efeito da TER com alfa-*alglicosidase* na sobrevida de pacientes com DP de início tardio. Estimativas paramétricas por distribuição de Weibull foram realizadas a partir deste estudo. As figuras 7 e 8 ilustram as probabilidades de sobrevida e de perda de função entre o grupo tratado e não tratado com alfa-*alglicosidase*.

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



Fonte: relatório da 481 da CONITEC

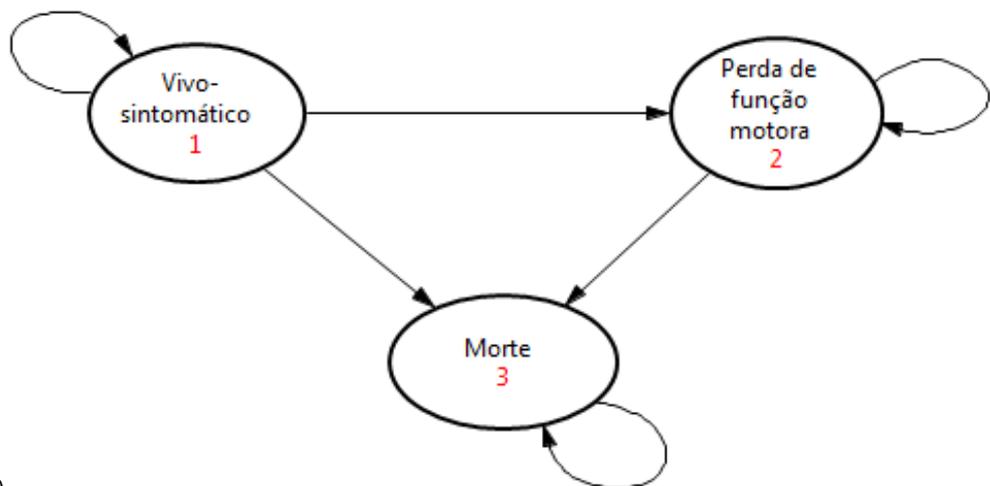
Figura 8. Curvas de perda de função motora para pacientes com DP tardia tratados com a terapia de reposição enzimática (TRE) e cuidado suporte.



Fonte: relatório da 481 da CONITEC

Além disso, conforme previsto nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, foi aplicada a correção para metade de ciclo. O modelo é apresentado na Figura 9. Os custos considerados são apresentados no Quadro 8. Com exceção dos custos oriundos com a terapia em análise neste parecer, as quantidades anuais previstas de serviços de suportes não foram detalhadas pelo demandante. Ademais, os dados que justificam estas quantidades também não estão disponíveis no Relatório 481 da CONITEC.

Figura 9. Estrutura do modelo apresentado pela CONITEC em outubro de 2019 e replicado pelo demandante



Fonte: Relatório 481 da CONITEC (9)

Quadro 8. Custos estimados por ciclo de Markov, de acordo com estado de saúde

Estado de saúde	Procedimento	Valor unitário	Quantidade anual	Valor anual
Cuidados de suporte				
Vivo sintomático	03.03.03.004-6 Tratamento de distúrbios metabólicos	R\$ 139,42	2	R\$ 278,84
	02.11.08.005-5 Espirometria ou prova de função pulmonar completa com broncodilatador	R\$ 6,36	2	R\$ 12,72
	02.11.03.004-0 Avaliação de função e mecânica respiratória	R\$ 10,00	2	R\$ 20,00
	03.01.01.004-8 Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)	R\$ 6,30	18	R\$ 113,40
Custo vivo sintomático			R\$ 424,96	
Ventilação	03.01.05.006-6 Instalação / manutenção de ventilação mecânica não invasiva domiciliar	R\$ 27,50	12	R\$ 330,00
	03.01.05.001-5 Acompanhamento e avaliação domiciliar de pacientes submetido à ventilação mecânica não invasiva - paciente/mês	R\$ 55,00	12	R\$ 660,00
	03.02.04.001-3 Atendimento fisioterapêutico em paciente com transtorno respiratório com complicações sistêmicas	R\$ 6,35	96	R\$ 609,60
	Hospitalização Valor médio AIH DATASUS (janeiro a março de 2020)	R\$ 1.342,10	1	R\$ 1.342,10
Custo ventilação			R\$ 2.941,70	
Perda de função motora	03.02.05.002-7 Atendimento fisioterapêutico nas alterações motoras	R\$ 4,67	240	R\$ 1.120,80
Custo perda função motora			R\$ 1.120,80	
Terapia com alfa-alglicosidase				
Medicamento	alfa-alglicosidase 20mg/kg	R\$ 1.131,60	702	R\$ 794.383,20
Infusão	03.01.10.001-2 Administração de medicamentos na atenção especializada	R\$ 0,63	26	R\$ 16,38
Custo terapia de reposição enzimática			R\$ 794.399,58	

Fonte: Relatório 481 da CONITEC (9), dossiê do demandante

Os resultados obtidos na análise do caso base replicado pelo demandante são apresentados no quadro 9.

Quadro 9. Razão de custo efetividade incremental (RCEI) do estudo de custo-efetividade replicado pelo demandante

	Efetividade (AVG)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
alfa-alglicosidase + cuidados usuais	9,508	1,941	R\$ 7.563.351	R\$ 7.551.683	R\$3.890.280/AVG
Cuidados usuais	7,567		R\$ 11.668		

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

Fonte: elaboração própria a partir do dossiê do demandante

Segundo o demandante, a avaliação econômica de custo-efetividade apresentada pela CONITEC através do relatório 481 (9) apresenta alguns valores divergentes dos encontrados pelo demandante. O quadro 10 ilustra os resultados encontrados no caso base e apresentado no relatório supracitado.

Quadro 10. Razão de custo efetividade incremental (RCEI) do estudo de custo-efetividade apresentado pela CONITEC no Relatório 481 (outubro de 2019)

	Efetividade (AVG)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
alfa-<i>g</i>licosidase + cuidados usuais	10,469	1,95074318	R\$ 10.367.792,07	R\$ 10.352.436,38	R\$ 5.306.919,17
Cuidados usuais	8,518		R\$ 15.355,69		

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

Fonte: elaboração própria a partir do Relatório 481 da CONITEC

Os dados obtidos no modelo replicado pelo demandante apresentam mudanças na RCEI em função do novo valor proposto para incorporação e por existirem pequenas mudanças oriundas dos dados de sobrevida utilizados. As pequenas mudanças observadas nos valores de sobrevida não impactaram diretamente no valor da RCEI. No entanto, os novos valores adotados para o custo da alfa-*g*licosidase reduziram de forma significativa a RCEI, permanecendo, entretanto, com valores exorbitantes.

O modelo replicado pelo demandante possui comparador adequado, dado que não há terapia farmacológica específica disponível no SUS para este estágio da doença. O horizonte temporal adotado foi aceitável, dado que a maioria dos pacientes evoluem para óbito neste período. Além disso, o tipo de desfecho adotado no estudo (custo por AVG) foi plausível, em função de não existirem dados de qualidade de vida para esta população.

Contudo, é importante ressaltar que o novo valor proposto pelo demandante prevê a isenção tributária. Ademais, não foi realizada análise de sensibilidade para verificar quais os principais parâmetros sob incerteza. A última compra realizada pelo Ministério da Saúde (R\$ 1.373,10; junho de 2019) está acima do valor considerado pelo demandante. Além disso, mesmo que o valor proposto seja de fato praticado após a incorporação, a RCEI permanece elevada, devendo ser considerada a sustentabilidade do sistema de saúde. Cabe ressaltar que mesmo criticando o modelo apresentado pela CONITEC, o qual não aplicou taxa de desconto aos benefícios e custos, o estudo replicado pelo demandante também não apresenta estes dados e uma análise de sensibilidade que permita verificar as principais variáveis sob incerteza no modelo apresentado.

Por outro lado, a fim de apresentar um modelo suplementar e independente, o demandante construiu um segundo modelo e apresentou resultados na forma de um estudo de custo-utilidade e custo-efetividade, com base em estudo previamente publicado na literatura. As principais características deste modelo são mostradas no quadro 11.

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

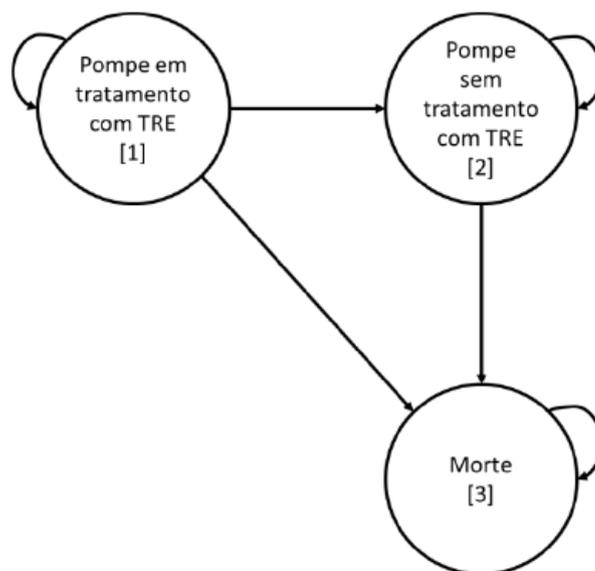
PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
Tipo de estudo	Custo-utilidade/custo-efetividade	Adequado
Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	alfa-glicosidase x cuidados usuais (ausência de tratamento específico)	Adequado
População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos com DP de início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

A modelagem construída foi a de Markov (TreeAge Pro 2020), foi adaptada do estudo econômico de Kanters e colaboradores (2017) (47) e apresentou três estados de saúde: Pompe sem tratamento com alfa-alglicosidase, Pompe em tratamento com alfa-alglicosidase e o estado absoritivo morte. Os ciclos foram de 1 ano e o horizonte temporal de 51 anos.

O modelo desenvolvido por Kanters e colaboradores (47) não é uma modelagem de Markov. Trata-se de simulação de eventos a nível de paciente. Os estados de saúde adotados pelo demandante para o modelo de Markov desenvolvido não se configuram necessariamente em estados clínicos importantes e produzidos clinicamente pela doença de Pompe de início tardio e, portanto, são bastante questionáveis, dado que os estados de saúde são definidos como doença em tratamento com alfa-alglicosidase e doença sem uso da terapia com este fármaco. No modelo considerado pelo demandante, pacientes de sua coorte hipotética migrariam do estado “Pompe em tratamento com TRE” para o estado “Pompe sem tratamento com TRE” à medida em que descontinuassem o tratamento. Estes estados de saúde definidos pelo demandante estão mais intrinsecamente ligados às estratégias em comparação e não à condição clínica. Logo, a modelagem escolhida pelo demandante foi considerada inadequada e não representativa da condição de saúde.

Foi realizada, conforme orientação das Diretrizes Metodológicas, correção de meio de ciclo. A estrutura do modelo é apresentada na Figura 10. Para este modelo, o comparador usado também foi considerado adequado, pois não existe terapia farmacológica específica disponível no SUS para este estágio da doença. O horizonte temporal adotado também foi considerado adequado. Foi aplicada taxa de desconto de 5% nos custos e benefícios e a efetividade foi calculada em AVG e Anos de Vida Ajustado para Qualidade (AVAQ). Os custos foram calculados em reais.

Figura 10. Estrutura do modelo complementar elaborado pelo demandante



Fonte: dossiê apresentado pelo demandante

A população do estudo foi constituída de pacientes com DP de início tardio, envolvendo diferentes graus de sintomas, com média de 49 anos de idade. Este dado se apoia no estudo de Gungor e colaboradores (2013) (12). A massa

corporal considerada foi de 65,8 Kg, peso médio de um adulto no Brasil. Pacientes tratados recebiam a dose de 20 mg/kg de alfa-*glucosidase*, correspondentes a 27 ampolas de alfa-*glucosidase* 50 mg. Foram consideradas aplicações a cada duas semanas, correspondendo a 26 aplicações ao ano.

Para estimar a taxa de mortalidade por DP de início tardio na população brasileira, a tábua de mortalidade do IBGE (2018) (48) foi utilizada. Porém, como as estimativas do IBGE não contemplam as taxas de mortalidade para população de igual ou superior a 80 anos, os autores extrapolaram a taxa de mortalidade geral até 100 anos de idade.

As estimativas de mortalidade para pacientes com DP de início tardio foram derivadas da coorte de Gungor e colaboradores (2013) (12). Neste estudo, a taxa de mortalidade foi de 35,4% numa mediana de seis anos de seguimento nos pacientes que não utilizaram a alfa-*glucosidase* (média de 51 anos), correspondendo a aproximadamente 7,04% ao ano. No caso da população brasileira geral, de mesma idade, o risco de morte em 6 anos é de 3,87%. Desta forma, o demandante considerou que a probabilidade de morte de um paciente adulto com DP de início tardio é de cerca de 10,67 vezes maior que um adulto nesta mesma idade sem DP. As probabilidades anuais de mortalidade para a população brasileira geral, as adotadas para pacientes com Pompe com e sem tratamento com alfa-*glucosidase* são apresentadas na Figura 11. No que se refere a esta probabilidade adotada pelo demandante, deve ser ressaltado que há bastante incerteza nessa medida, dada a extrapolação da mortalidade geral no Brasil e os dados de mortalidade para DP de início tardio adotados, isto é, derivados de estudo com outra população predominantemente europeia (47). Acredita-se que este dado possa estar superestimado, mesmo que a população brasileira tenha expectativa de vida mais baixa.

Em contrapartida, a medida de efeito da alfa-*glucosidase* sobre a mortalidade foi considerada a partir do estudo de Gungor e colaboradores (12), o qual apresentou um modelo de Cox tempo-dependente que considerou análise por intenção de tratar e ajustamento para sexo, idade, país e gravidade da doença. A estimativa de redução de risco foi de 59% (HR 0,41; IC95% 0,19 a 0,87). Como este estudo possui tempo máximo de observação de 9 anos, semelhante ao estudo econômico de Kanters e colaboradores (2017) (47), o demandante considerou a sobrevivência em dois diferentes cenários (com extrapolação da efetividade, na qual a redução de risco é constante e de 41% e sem a extrapolação da efetividade, no qual a redução do risco é observada apenas ao longo dos nove primeiros anos). A Figura 12 mostra as curvas de mortalidade construídas pelo demandante para as populações de interesse no estudo. A expectativa de vida de um indivíduo com 49 anos na população geral foi estimada em 81 anos. Por outro lado, pacientes com doença de Pompe, sem tratamento com TRE, 58 anos. Pacientes com DP em uso de alfa-*glucosidase* apresentam estimativas de 61 anos (sem extrapolação de efetividade) e de 66 anos (com extrapolação de efetividade).

Figura 11. Probabilidades anuais de mortalidade para a população geral brasileira e pacientes com doença de Pompe, com e sem terapia de reposição enzimática

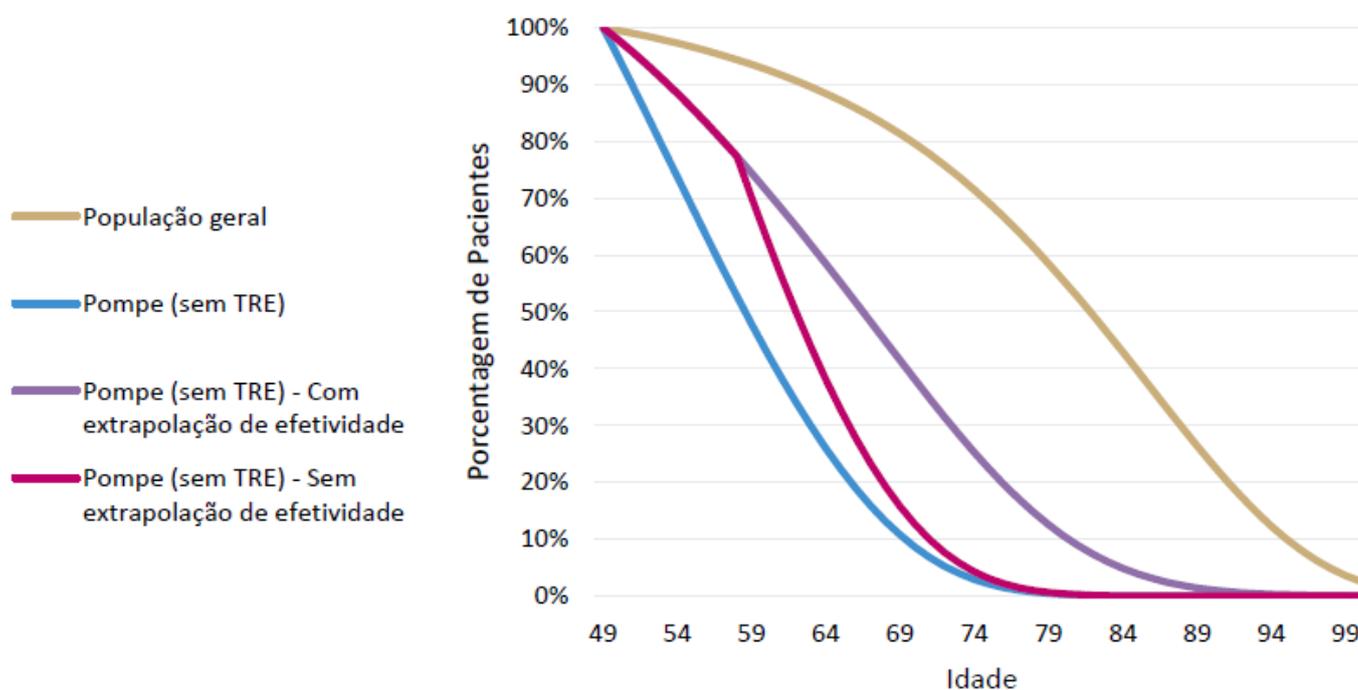
Idade	População geral (Brasil)	Pompe (sem TRE)	Pompe (sem TRE) Com extrapolação de efetividade	Pompe (sem TRE) Sem extrapolação de efetividade
49	0,47%	5,12%	2,10%	2,10%
50	0,50%	5,49%	2,25%	2,25%
51	0,54%	5,89%	2,41%	2,41%
52	0,58%	6,31%	2,59%	2,59%
53	0,63%	6,75%	2,77%	2,77%
54	0,67%	7,22%	2,96%	2,96%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

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

Fonte: dossiê do demandante

No que se refere à taxa de descontinuação, o demandante tomou por base os dados oriundos da coorte de Gungor e colaboradores (2013) (12) e considerou que as taxas de descontinuação seriam de 3,35% no primeiro ano, 1,96% no segundo e de 1,03% ao ano, a partir do terceiro ano.

Figura 12. Sobrevida estimada no modelo de custo-efetividade construído pelo demandante



Fonte: dossiê apresentado pelo demandante

Por outro lado, no que tange às medidas de utilidades, o demandante utilizou as utilidades apresentadas no estudo de Kanters e colaboradores (2017) (47). Neste estudo, os autores estimaram que pacientes que usam TRE apresentam 0,45 de utilidade e os que não utilizam, 0,42. O ganho de utilidade no grupo TRE foi de 0,028.

O sumário com os principais parâmetros clínicos do modelo é apresentado no quadro 12.

Quadro 12. Características do estudo de custo-utilidade elaborado pelo demandante

Parâmetro	Valor principal	Referência
Mortalidade Pompe, sem TRE	Odds (chances) de mortalidade da população geral multiplicado por 11,47	IBGE (48) Gungor 2013 (12)
Redução de mortalidade com TRE	HR: 0,41 (IC 95% 0,19 a 0,87)	Gungor 2013 (12)
Utilidade: Pompe sem TRE	0,42	Kanters 2017 (48)
Incremento utilidade com TRE	0,028 (IC 95% de 0,007 a 0,049)	Kanters 2017 (48)
Taxa de descontinuação	Primeiro ano: 3,35% Segundo ano: 1,96% A partir do terceiro ano: 1,03%	Gungor 2013 (48)

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; HR: *hazard ratio*; TRE: terapia de reposição enzimática. Fonte: elaboração própria a partir do dossiê apresentado pelo demandante

No que se refere aos custos, foram considerados os mesmos apresentados no Relatório 481 da CONITEC (9). No entanto, como os dados de sobrevida advém do estudo de Gungor e colaboradores (2013) (12), foram considerados os custos de acompanhamento que estariam ligados a esta população. Logo, como 40% destes pacientes usavam suporte ventilatório, eles foram considerados. Ademais, o demandante considerou os custos ao final de vida, como sendo o equivalente a uma hospitalização, no valor total de R\$ 1.342,10, tendo por base o valor médio de AIH no período de janeiro a março de 2020. Apesar do demandante referenciar as quantidades totais dos cuidados de suporte, ele não justifica as quantidades adotadas, exceto para as condições abaixo.

Como a descontinuação por todas as causas foi considerada no modelo, o custo das complicações associadas com choque anafilático foi considerado. O ensaio clínico de van der Ploeg et al. 2010 (11) apontou a existência de 3 episódios de anafilaxia em 60 pacientes, correspondendo a 5% em 78 semanas. Logo, o demandante considerou taxa anual de reação anafilática de 3,36%. Com base nos custos já mencionados no quadro 2, o demandante apresentou o seguinte sumário de custos considerados no modelo (quadro 13):

Quadro 13. Custos estimados por ciclo de Markov, de acordo com estado de saúde

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

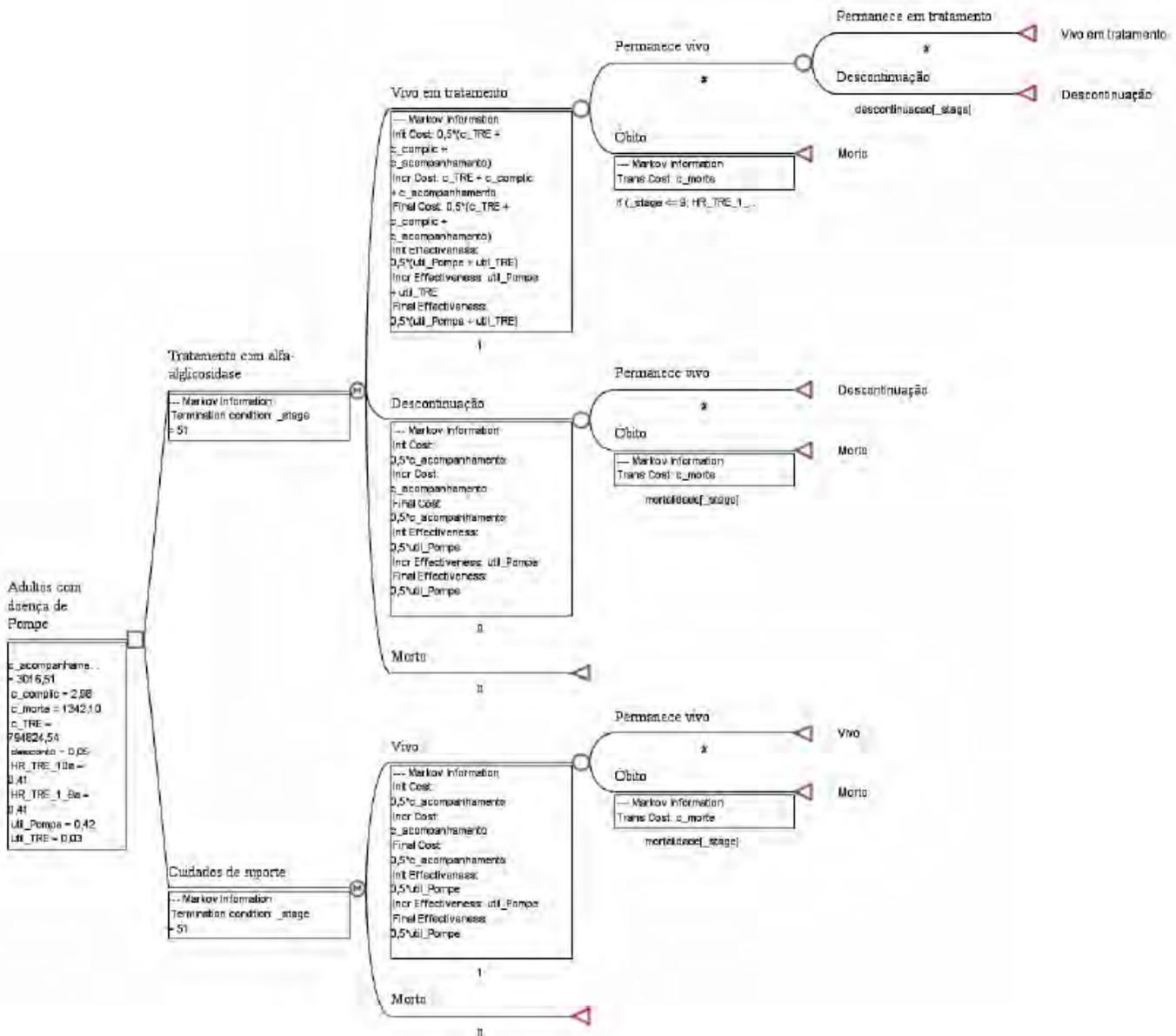
Fonte: elaboração própria a partir do dossiê apresentado pelo demandante

Entende-se que seria relevante mencionar os custos relativos ao diagnóstico dessa condição de saúde, dado que todos os pacientes entram no modelo com a DP de início tardio. Isto se dá em função do fato dos pacientes eleitos ao tratamento necessitarem de apresentar o diagnóstico da condição. No entanto, o impacto dos custos nas duas estratégias

seria semelhante. Logo, acredita-se que, para este modelo, o fato deste item não ser computado não acarretaria maiores impactos aos resultados obtidos.

A estrutura do modelo desenvolvido no TreeAge Pro 2020 e apresentado pelo demandante é apresentado na Figura 13.

Figura 13. Estrutura do modelo no software TreeAge Pro 2020



Fonte: dossiê apresentado pelo demandante

Os resultados do estudo de custo-efetividade e custo-utilidade elaborados pelo demandante (considerando desconto de 5% nos benefícios e custos) são apresentados no Quadro 14.

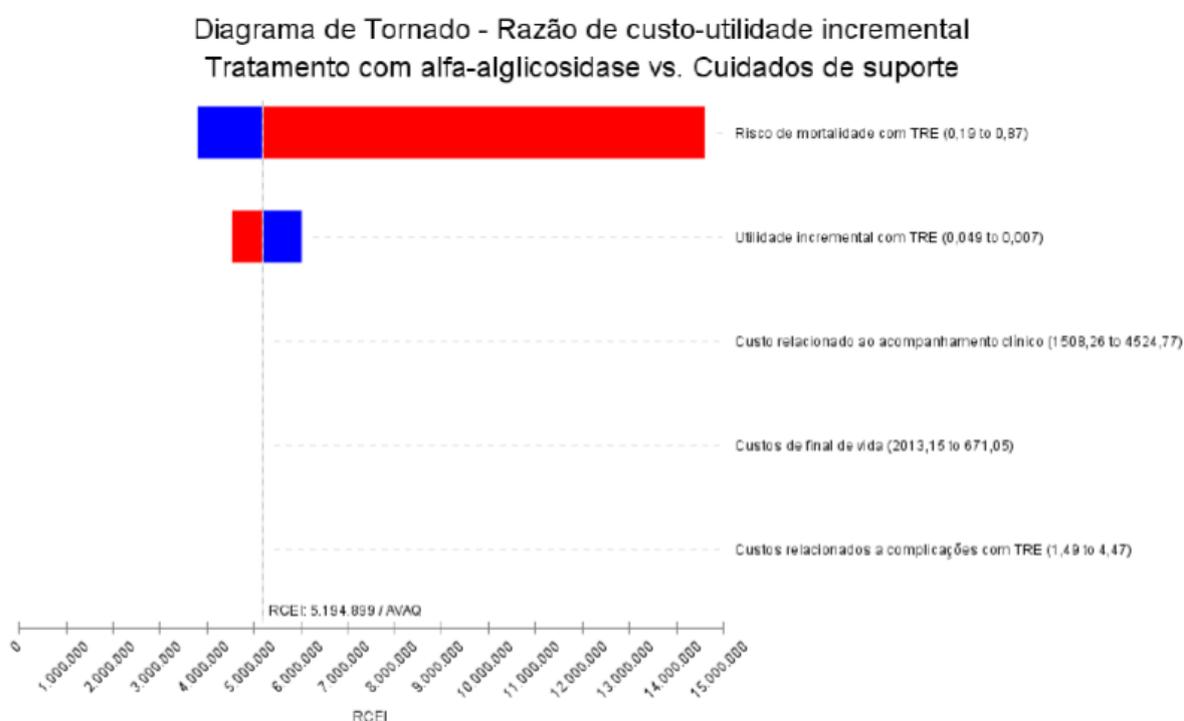
Quadro 14. Resultados de custo-utilidade e de custo efetividade para o caso base, aplicando-se taxa de desconto

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

Fonte: dossiê apresentado pelo demandante

Para avaliar a robustez dos resultados apresentados, o demandante realizou análise de sensibilidade determinística e probabilística (Figuras 14 e 15).

Figura 14. Análise de sensibilidade determinística apresentada pelo demandante



Fonte: dossiê apresentado pelo demandante

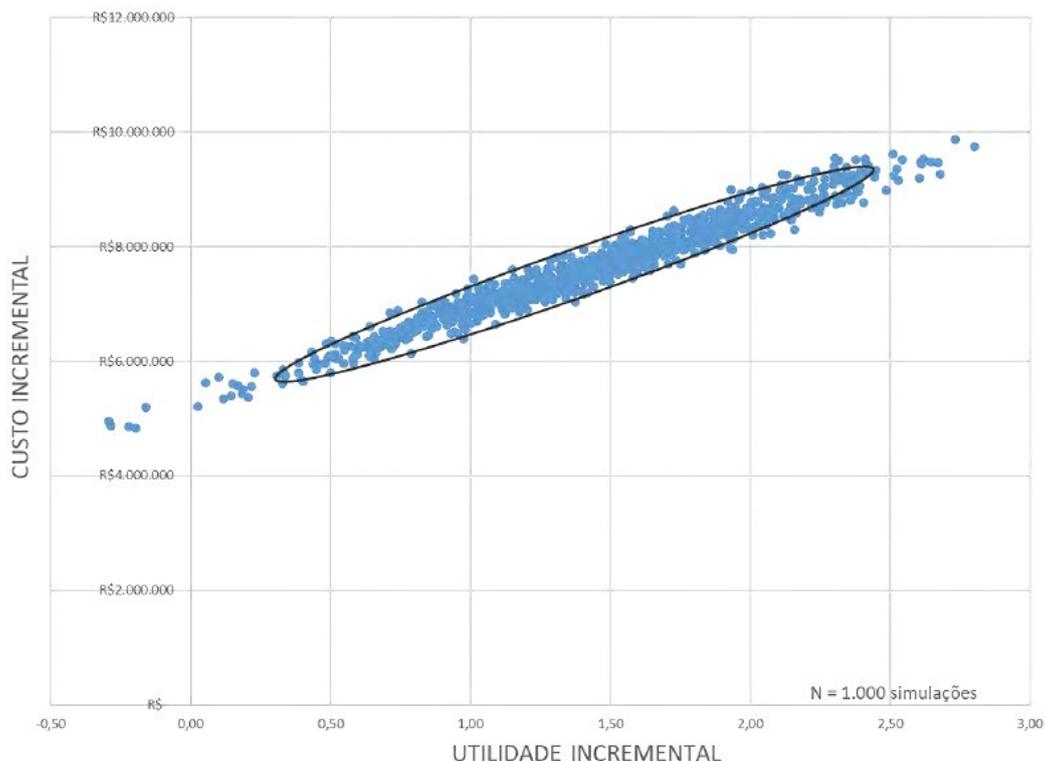
A partir da análise do gráfico, é possível observar que as variáveis sob maior incerteza são risco de mortalidade em pacientes que fazem uso de alfa-amilglicosidase e a utilidade incremental em pacientes com TRE. Estas variáveis são justamente aquelas que tratam mais diretamente dos efeitos benéficos da terapia na DP. Conforme já discutido anteriormente, os dados da efetividade são oriundos de um único estudo de coorte, cuja população é predominantemente europeia. Por outro lado, as utilidades apresentadas pelo demandante são provenientes de uma avaliação econômica já publicada que considerou uma pequena parcela da população estudada na coorte de Gungor (2015), podendo não ser adequado sua utilização e extrapolação para a população brasileira. Além disso, a análise de sensibilidade determinística mostra que quando a redução da mortalidade em pacientes com TRE é desconsiderada a

partir do décimo ano (não considera a extrapolação da efetividade), porém sendo mantidos os custos da terapia e a utilidade, a RCEI passa a ser R\$ 7.132.993 /AVAQ e R\$ 4.000.312 /AVG, isto é, bastante elevada.

De fato, não é possível afirmar que este benefício possa ser extrapolado e considerado ao longo dos demais anos, já que a coorte de Gungor (12) possui uma mediana de seguimento de 6 anos, chegando a um máximo de 9 anos. Ademais, independente destes valores, a RCEI encontrada no caso base é bastante elevada e os benefícios incrementais relativamente pequenos, principalmente quando medidos em utilidades. Além disso, o impacto do custo da alfa-glicosidase na RCEI poderia ter sido considerado separadamente, já que o valor proposto para incorporação não necessariamente será o praticado, caso haja a ampliação do uso do medicamento.

A análise de sensibilidade probabilística é mostrada na figura 12.

Figura 15. Análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo demandante



Fonte: dossiê apresentado pelo demandante

A análise probabilística apresentada pelo demandante mostra que na maioria das simulações, a alfa-glicosidase é uma terapia mais custosa e mais efetiva em termos de utilidades. No entanto, algumas destas simulações apontam que a alfa-glicosidase pode ser mais custosa e menos efetiva que os cuidados usuais praticados (sem tratamento específico).

Os valores da RCEI obtidos no caso base são considerados elevados e os benefícios oriundos da terapia e que sustentam a análise realizada não se originam de ensaios clínicos controlados e randomizados.

Por fim, é de suma importância ressaltar que as evidências em termos de efetividade que sustentam estas análises apresentadas são advindas de estudos observacionais, possuindo baixa qualidade metodológica. Entende-se que é

importante os achados deste tipo de estudo, já que a condição clínica avaliada envolve uma doença rara e com poucos dados disponíveis oriundos de ensaios clínicos randomizados. Porém, estes resultados pairam sob considerável incerteza e os custos relacionados à tecnologia são muito elevados.

7.2 Impacto orçamentário

Com o objetivo de estimar os possíveis gastos públicos com a ampliação do uso da alfa-*alglicosidase* na TRE para pacientes com DP de início tardio, o demandante elaborou um modelo de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde (pagador). Para tanto, diferentemente do impacto orçamentário apresentado no Relatório 481 da CONITEC, o demandante considerou critérios específicos de elegibilidade para início, manutenção e interrupção do tratamento. O primeiro ano assumido para a incorporação foi 2021 e, conforme recomendado pelas Diretrizes Nacionais e Internacionais para elaboração do impacto orçamentário, o horizonte temporal foi de cinco anos (2021 a 2025). Não foi aplicada taxa de desconto.

O demandante considerou dois cenários possíveis. O cenário de referência diz respeito ao atual, isto é, em que pacientes com DP de início tardio não possuem acesso ao tratamento com alfa-*alglicosidase*. Segundo o demandante, neste cenário, todos os pacientes teriam acesso ao medicamento por intermédio da judicialização. Neste cenário, não são considerados critérios de início e interrupção do tratamento. As estimativas utilizadas para população com DP de início tardio foram as adotadas no cenário 1 do Relatório 481 da CONITEC (9) (dados oriundos nos registros de associação dos pacientes), qual seja, uma população de 137 pacientes em 2018 e a entrada de 17 novos pacientes por ano, sendo 33% relativos à DP precoce e 67% à DP tardia. As estimativas adotadas pelo demandante e a extrapolação realizada para o horizonte temporal adotado é apresentado no quadro 15.

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

Quadro 15. Estimativa populacional para DP no Brasil (2018-2025)

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

Fonte: dossiê apresentado pelo demandante

Por outro lado, pacientes com DP de início tardio fariam a interrupção do tratamento em casos de evolução da doença medidos a cada 24 meses, definidos por redução superior a 10% na CVF ou redução superior a 20% na distância percorrida no TC6 minutos. Em consonância com o registro internacional de Pompe, o demandante considerou que em 24 meses, 29,4% pacientes dos pacientes atingiriam estes desfechos. Foi adotada taxa de adoção conservadora (100%) na população elegível. Para o cálculo da população a receber o tratamento com alfa-glicosidase, o demandante considerou as estimativas populacionais da tabela 13 e a exclusão de pacientes em ventilação mecânica invasiva, estimados em 8,2%. Apenas os custos com o medicamento foram considerados na análise. O número adotado de pacientes foi considerado adequado. No entanto, seria relevante usar dados oriundos da literatura na análise de sensibilidade, a fim de verificar o quanto o aumento no número de casos de pacientes impactaria nos valores apresentados.

O quadro 16 e 17 descrevem as estimativas da população consideradas em função do horizonte temporal adotado.

Quadro 16. População com doença de Pompe de início tardio - 12 meses a 18 anos

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

Fonte: dossiê apresentado pelo demandante

Quadro 17. População com doença de Pompe de início tardio - acima de 18 anos

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

Fonte: dossiê apresentado pelo demandante

Uma vez que o custo proposto para a ampliação de uso da alfa-*glucosidase* é de R\$ 1.131,60, por frasco ampola de 50 mg e a dose indicada em bula é de 20mg/kg a cada duas semanas, o custo do tratamento anual considerado é de 14 ampolas por aplicação para pacientes com menos de 18 anos e de 27 ampolas para pacientes acima de 18 anos, perfazendo 26 aplicações ao longo do ano para cada paciente. Logo, segundo o demandante, como não há critérios relativos ao uso e interrupção do tratamento, o custo anual médio para cada paciente da primeira população seria de R\$ 411.902 reais e para a segunda população de R\$794.383. Por outro lado, considerando critérios específicos para uso e interrupção do tratamento, os novos custos estimados são apresentados no quadro 18.

Quadro 18. Estimativa de custo com pacientes com doença de Pompe de início tardio

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

Fonte: dossiê apresentado pelo demandante

Os resultados da análise do caso base para a avaliação do impacto orçamentário, considerando o cenário proposto pelo demandante e o cenário em que ele considera vigente (100% de pacientes acessando o tratamento via judicialização e sem critérios de uso) são apresentados no quadro 19.

Quadro 19. Impacto orçamentário (2021-2025)

	2021	2022	2023	2024	2025
Doença de Pompe Tardia (Total)	126	137	149	160	172
Cenário com ampliação do uso da alfa-<i>glucosidase</i>					
Pacientes em tratamento	101	110	89	96	102
Custo do medicamento (R\$)	72.381.572	78.926.714	64.177.143	68.796.700	73.416.256
Cenário sem ampliação de uso da alfa-<i>glucosidase</i>					
Pacientes em tratamento	126	137	149	160	172
Custo da judicialização (R\$)	90.425.052	98.601.785	106.778.518	114.955.252	123.131.985
Impacto orçamentário (R\$)	-18.043.480	- 19.675.071	-42.601.375	-46.158.552	- 49.715.729
Total 2021-2025	Custo cenário ampliação de uso			R\$ 357.698.384	
	Custo cenário judicialização			R\$ 533.892.592	
	Impacto orçamentário			- R\$ 176.194.207	

Fonte: dossiê apresentado pelo demandante

A análise de sensibilidade realizada pelo demandante considera apenas a redução do percentual de pacientes que recorrerem ao medicamento via judicialização. Neste caso, mesmo com a redução do número de pacientes que acessam o fármaco via ação judicial, segundo o demandante, a economia de recursos prevista em cinco anos é de cerca de R\$ 16.026.430 de reais.

A análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante trouxe questões importantes a serem consideradas, dado que, caso o medicamento tenha seu uso ampliado no SUS, critérios de elegibilidade para uso e interrupção deverão ser orientados e apresentados na atualização do PCDT. Estes critérios inclusive já estão dispostos no PCDT para Doença de Pompe de início precoce. Outro detalhe importante é que o preço proposto para a ampliação do uso prevê a isenção de tributação, isto é, a aplicação do CAP e o convênio para isenção de ICMS. Seria relevante que este valor fosse considerado na análise de sensibilidade, dado que o praticado hoje não possui isenção de ICMS e nem o desconto CAP. Além disso, não é possível prever que de fato haverá este desconto pretendido pelo demandante. O preço praticado nas compras públicas deveria ter sido considerado na análise. Desta forma, o quadro 20 apresenta os custos estimados da alfa-*glucosidase*, considerando a população do cenário proposto pelo demandante, porém com os valores do medicamento usados nas compras públicas.

Quadro 20. Estimativa de custo com pacientes com doença de Pompe de início tardio, considerando os valores praticados em compras públicas

Parâmetro	2021	2022	2023	2024	2025
Pacientes (total)	126	137	149	160	172
Novos pacientes	126	11	11	11	11
Elegíveis (iniciando tratamento)	101	9	9	9	9
Interrupções			30	3	3
Pacientes em tratamento	101	110	89	96	102
Custo do medicamento	R\$88.073.380,20	R\$95.820.410,4	R\$77.437.601,4	R\$83.717.907	R\$89.037.296,40
Total 2021-2025	R\$ 434.086.595,40				

Fonte: elaboração própria

Logo, o custo total estimado em cinco anos é de R\$ 434.086.595,40 e não R\$357.698.384, representando uma diferença superior a 76 milhões de reais. Portanto, concluiu-se que usar o valor proposto pelo demandante, o qual prevê isenção tributária (ainda não praticada) pode enviesar os custos futuros do medicamento e conseqüentemente seu impacto orçamentário.

Além disso, o demandante não considerou alterações possíveis no número de candidatos a receber o medicamento. Variar este número é fundamental, dado o elevado custo do medicamento em análise. Para tanto, poderia ter sido considerada a população prevista no cenário 2 do relatório 481 da CONITEC, que estima uma população de 175 pacientes em 2018 e entrada de 10 novos pacientes por ano, sendo 10% relativos à DP precoce e 90% à DP tardia.

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

Consulta realizada no Painel de Preços e compras públicas para o ano de 2020 mostrou que o Ministério da Saúde (via Departamento de Logística em Saúde) realizou a compra de 14.526 unidades de alfa-*glucosidase* (frasco-ampola),

via modalidade de compra inexigibilidade de licitação, no valor de R\$ 19.948.737,17 reais. Essa única compra do Ministério da Saúde, na qual não é possível distinguir por estágio da doença os pacientes com DP que vão receber o fármaco, apresenta um valor de cerca de 22% das estimativas apresentadas pelo demandante com o custo da judicialização para o ano de 2021. Logo, acredita-se que o cenário chamado pelo demandante de vigente, na qual ele prevê 100% de judicialização, além de improvável, apresenta um impacto orçamentário superestimado, gerando resultados conflitantes no que tange à possibilidade de economia de recursos.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

As agências de ATS consultadas, com seus respectivos nomes e endereços, encontram-se no anexo 3. Foi realizada pesquisa no banco de dados da INATHA (<https://database.inahta.org>). Adicionalmente, a ferramenta de pesquisa disponibilizada na página do *Centre for Reviews and Dissemination*, do *National Institute for Health Research* (<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>) foi usada de forma complementar. Esse dispositivo de pesquisa permite acesso simultâneo a três conjuntos de base: (1) DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), de revisões sistemáticas, incluindo revisões e protocolos da Colaboração Cochrane; (2) NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*), de estudos de avaliação econômica; (3) HTA (*Health Technology Assessment Database*), que inclui resumos e relatórios de avaliações de tecnologias realizados ou em processo por membros da INAHTA em diversos países.

Para a busca, foram utilizados os unitermos “pompe disease” sem especificação de período de publicação ou idioma ou data. Todos os registros obtidos foram examinados, utilizando-se como critério de seleção para exame de texto completo: (1) publicações com foco no Myozyme® (alfa-*alglicosidase*) para DP de início tardio (2) textos disponíveis nos idiomas: português, inglês e espanhol. Foram incluídos todos os relatos de agências (completos ou parciais) que referiam o uso da alfa-*alglicosidase* na DP de início tardio.

Foram identificados seis trabalhos na base de dados da INATHA e nove no CRD Database, totalizando 15 referências. Após a remoção das duplicatas, restaram 10 referências para análise. Pesquisa adicional nas agências de ATS foi realizada (anexo 1) e resultou em dois documentos adicionais. Dos 12 resultados analisados, três trabalhos não tratavam o uso da alfa-*alglicosidase* na DP de início tardio ou não traziam recomendações específicas quanto ao uso do medicamento e, portanto, foram excluídos (consideravam apenas a DP de início precoce, incluindo um estudo de custo-efetividade). Adicionalmente, um estudo, apesar de presente no banco de dados da DARE, trata-se de uma publicação financiada pela indústria e não foi considerada na análise de publicações das agências de ATS. Por fim, uma das publicações não estava disponível (nem ao menos de forma parcial) e apenas sete trabalhos trouxeram dados derivados das agências (49,50,51,52,53,54,55). Os resultados são mostrados no Quadro 21.

O informe rápido de avaliação de tecnologias do Ministério da Saúde da Argentina (2010) (56) avaliou a eficácia e segurança do uso da alfa-*alglicosidase* em pacientes com DP de início tardio. O medicamento é recomendado com

reservas e a evidência sugere benefícios (a droga parece retardar a progressão de alterações respiratórias e musculares nestes pacientes). No entanto, a orientação é que pacientes que não consigam caminhar 40 minutos na prova de distância percorrida em seis minutos, com capacidade vital forçada inferior a 30% na posição vertical, que apresentem evidência de hipertrofia cardíaca ou doença isquêmica, além de malformações cerebrovasculares sejam excluídos do tratamento.

Por outro lado, documento de informe de avaliação científica acerca do uso da alfa-*alglicosidase* para os diferentes estágios da DP, publicado pelo Ministério da Saúde do Chile (2017) (57), não recomenda o uso do medicamento em função do seu elevado impacto orçamentário, ultrapassando o limiar de disponibilidade a pagar do governo chileno.

Por fim, em 2015 (58), foi publicado pelo Departamento de Saúde do Governo Australiano, *guideline* para tratamento de pacientes com DP. Esta diretriz estabelece que o governo subsidia o tratamento desde que os pacientes atendam a uma série de critérios de elegibilidade para iniciar o tratamento e medidas de monitoramento dos resultados clínicos obtidos para verificar a manutenção do tratamento com alfa-*alglicosidase*. Para ser eleito inicialmente ao tratamento, os pacientes não devem ser fumantes, não devem possuir outra condição grave de saúde que possivelmente cujo prognóstico não se altera com o uso da alfa-*alglicosidase* ou cuja comorbidade pode comprometer a resposta terapêutica da reposição enzimática com alfa-*alglicosidase*.

Pacientes com DP tardio, pacientes devem apresentar diagnóstico confirmado e pelo menos um dos testes de monitoramento: capacidade vital forçada inferior a 80% em posição supina e ereta, pacientes com mais de 5 episódios de apneia do sono hora do total do tempo dormindo ou dois episódios graves de dessaturação (<80%) em uma noite de sono ou ainda fraqueza muscular significativa de qualquer membro, acompanhado pelo teste de caminhada de 6 minutos.

As reavaliações são feitas anualmente e devem evidenciar a melhora ou estabilização dos pacientes. Caso os pacientes apresentem falhas no cumprimento da terapia, falha ao aliviar os sintomas previamente apresentados, evidência de progressão da doença (necessidade de ventilação mecânica por 24 horas por um período ≥ 14 dias, insuficiência cardiorrespiratória progressiva, dependência de ventilação mecânica não derivado de complicações reversíveis, declínio de $\geq 20\%$ no teste de caminhada de 6 minutos, declínio $\geq 10\%$ na capacidade vital forçada, desenvolvimento de uma complicação médica que comprometa a efetividade do tratamento ou eventos adversos graves relacionados à terapia, desenvolvimento de outra condição de saúde grave em que o prognóstico não é alterado com a terapia ou ainda condição médica que comprometa a resposta terapêutica).

Apesar do demandante afirmar que a alfa-*alglicosidase* ser recomendada pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), não foi encontrado documento publicado que pudesse de fato afirmar que é utilizado e se há um *guideline* específico que oriente seu uso.

Quadro 21. Sumário das recomendações das agências de ATS

Referência Autor, data	Agência/País	Objetivo, método, resultados e conclusões, recomendações
Veja-Coca et al, 2014 (49)	AETSA/ Espanha	<p>Objetivo: avaliar a eficácia, segurança e eficiência do uso da alfa-<i>glucosidase</i> para DP de início tardio</p> <p>Método: revisão sistemática considerando população com DP de início tardio, tratamento com alfa-<i>glucosidase</i> alfa, tratamento de suporte ou placebo como comparador, desfechos como qualidade de vida, sobrevida, capacidade funcional, força muscular, função pulmonar e eventos adversos. Os delineamentos considerados foram: revisões sistemáticas, Ensaios Clínicos Controlados (ECC) e estudos de intervenção não controlados com um número de pacientes superior a dez. Para avaliar segurança, estudos com tamanho amostral menor foram considerados.</p> <p>Resultados e conclusões: para análise da eficácia, foram incluídos na RS 1 ensaio clínico controlado e 4 estudos de intervenção não controlados. Para a segurança, foram incluídos estes mesmos estudos, além de sete trabalhos (série de casos) com tamanho amostral inferior a 10 pacientes. A partir da análise, é possível concluir que não há evidência suficiente que permita afirmar que a alfa-<i>glucosidase</i> melhora a sobrevida dos pacientes com DP de início tardio. A alfa-<i>glucosidase</i> não melhora a qualidade de vida destes pacientes. Há melhora da capacidade funcional medida pela distância percorrida em 6 minutos, porém a relevância clínica destes achados é incerta. Além disso, há resposta heterogênea entre os pacientes, mostrando diferentes graus de resposta ao tratamento. A função respiratória não apresenta melhora clínica relevante, mas é estabilizada. Com relação à força muscular, nenhuma melhora significativa é observada. Pacientes em estágio leve e moderado são os que apresentam melhores resultados. Nos pacientes que apresentam melhora clínica significativa, o benefício ocorreu ao longo das primeiras 26 semanas e foi mantido durante o estudo. Mas não há evidência que suporte estes achados por um período de longo prazo. O medicamento é bem tolerado, embora não exista evidência de longo prazo.</p>
AETNA, 2014 (50)	AETNA, Estados Unidos	<p>Recomendações: A AETSA recomenda o uso da terapia de reposição enzimática com alfa-<i>glucosidase</i> na DP de início precoce.</p>
CAHIAQ (formerly CAHTA), 2011 (51)	CAHTA, Espanha	<p>Recomendações: alfa-<i>glucosidase</i> é geralmente bem tolerada e melhora a distância percorrida, além de estabilizar a função pulmonar em pacientes com DP tardio após 18 meses de tratamento. O papel dos anticorpos na farmacodinâmica da alfa-<i>glucosidase</i> ainda não está claro.</p>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2011 (52)	CADTH, Canadá	<p>Objetivo: sumarizar a evidência disponível acerca da eficácia do tratamento com reposição enzimática em algumas doenças raras, incluindo a Doença de Pompe de início tardio.</p> <p>Método: revisão sistemática considerando ensaios clínicos, revisões sistemáticas, metanálises ou publicações de ATS de população de pacientes com DP de início tardio, intervenção alfa-<i>glucosidase</i>, comparada a placebo, com algum desfecho clínico.</p> <p>Resultados e conclusões: a evidência sugere que há eficácia do tratamento com alfa-<i>glucosidase</i> para os desfechos de melhora na mobilidade e na função pulmonar, demonstrados a partir da análise de três estudos clínicos.</p>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2007 (53)	CADTH, Canadá	<p>Recomendações: recomenda o uso alfa-<i>glucosidase</i> apenas para a DP de início precoce. Descreve que existem evidências insuficientes acerca da eficácia e segurança da alfa-<i>glucosidase</i> na DP de início tardio.</p>
Scottish Medicines Consortium, 2007 (54)	NHS Scotland, Escócia	<p>Recomendações: o tratamento de reposição enzimática com alfa-<i>glucosidase</i> não é recomendado para a DP (precoce e tardio).</p>
Riviere et al, 2007 (55)	IECS, Argentina	<p>Conclusões: a terapia de reposição enzimática com alfa-<i>glucosidase</i> melhora a sobrevida de pacientes com DP, embora estudos de maior seguimento clínico sejam necessários. Todos os estudos incluídos na revisão foram relatos de série de casos, por tratar-se de uma doença rara. Os custos associados ao tratamento são elevados.</p>

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com Doença de Pompe de Início Tardio (DPIT). Foram utilizados os termos “pompe disease” e “glycogen storage disease type II” no ClinicalTrials, e “Glycogen storage disease” e “Pompes disease’ no Cortellis”.

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

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

Assim, no horizonte considerado nessa análise detectou-se uma tecnologia para o tratamento de pacientes com DPIT 21.

Quadro 22. Medicamentos potenciais para o tratamento da DPIT

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para o tratamento da DPIT
Avalglicosidase-alfa	Terapia de reposição enzimática	Intravenosa	Fase 3ª	ANVISA/ EMA/ FDA Sem registro

Fontes: www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrials.gov; Cortellis™; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 07/01/2020.**

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

Avalglicosidase-alfa é uma terapia de reposição enzimática (TRE) estimulante da enzima alfa-glicosidase, que ainda não possui registro para qualquer indicação clínica nas agências regulatórias Anvisa, EMA e FDA (59,60,61). Ensaio clínico fase 3 (NCT02782741) está sendo conduzido para comparar a eficácia e a efetividade do medicamento em relação à alglucosidase-alfa em indivíduos (>3 anos) com DPIT. O medicamento será administrado por via intravenosa a cada duas semanas. A previsão de término do estudo é para o ano de 2024 (62). Até a última atualização do relatório, não havia resultados publicados e nem avaliação da avalglicosidase-alfa nas agências de ATS internacionais.

Além da tecnologia apresentada no quadro 18, foram identificados:

- Fase 3: esquema terapêuticos que combinam TRE (cipaglicosidase-alfa) com chaperona (miglustat) (62);
- Fase 2: tratamento adjuvante com agonistas do adrenoreceptor beta-2 (clenbuterol ou albuterol) e TRE (62);
- Fase 1/2: esquemas de terapia genética (terapia de reposição genética) com AAV-vetor adenovírus associado (AT845, AAV2/8LSPH e SPK-3006), estimulantes do gene GAA, para administração em pacientes que já receberam ou estão recebendo TRE (62).

10. IMPLEMENTAÇÃO

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

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DP de início tardio é uma enfermidade rara e grave, cujo único tratamento farmacológico específico se dá por meio da TRE. Na atualidade, a população com DP de início tardio não está contemplada no PCDT da DP. Os cuidados realizados são os usuais, tratamento fisioterapêutico, suporte ventilatório e adequada alimentação.

Há disponível apenas um único ensaio clínico randomizado que avaliou a eficácia e segurança da alfa-*glucosidase* nestes pacientes. Este estudo mostrou que há eficácia nos desfechos de CVF e teste de caminhada de seis minutos. No entanto, estes são considerados desfechos intermediários. Este ECR não demonstrou mudança na qualidade de vida dos pacientes em uso de alfa-*glucosidase* ao longo das 78 semanas em avaliação. No entanto, o demandante apresentou vários estudos observacionais, os quais não foram considerados neste PTC, dada a baixa qualidade metodológica intrínseca destes estudos e a existência de duas revisões sistemáticas já publicadas.

O estudo de Gungor (2013) apresentou resultados importantes na avaliação do desfecho de mortalidade. Trata-se de uma coorte com grupo comparador. Mesmo assim, a qualidade deste desfecho avaliada pelo instrumento GRADE foi considerada baixa por se tratar de estudo observacional.

Dois revisões sistemáticas foram incluídas neste PTC. A revisão com meta-análise de Schooser mostrou que o uso da alfa-*glucosidase* pode impactar de forma importante na sobrevivência dos pacientes. No entanto, a maioria dos estudos incluídos na avaliação deste desfecho são observacionais. É importante ressaltar que a qualidade desta revisão foi considerada baixa e deve ser interpretada com cautela. Este mesmo estudo mostra que o medicamento possui eficácia na Capacidade Vital Forçada e no teste de caminhada de seis minutos. A revisão de Toscano apontou que há evidência acerca do uso da alfa-*glucosidase* na CVF, no teste de caminhada de seis minutos e no status ventilatório do paciente. Melhora na qualidade de vida, relatada por instrumentos gerais para esta avaliação, foram discretos. Esta revisão também apresentou qualidade criticamente baixa em sua avaliação de qualidade.

No que se refere a eventos adversos, os estudos apontaram que o medicamento é considerado seguro, com a maioria das reações sendo consideradas leve ou moderadas e a maioria relacionada à infusão. Porém a evidência no que tange a este desfecho é considerada de qualidade baixa.

Por outro lado, a análise de custo-efetividade replicada pelo demandante a partir do modelo apresentado pela CONITEC no relatório 481 apresentou uma RCEI 3.890.280/AVG, considerando o valor proposto pela empresa para incorporação. Essa RCEI é inferior à apresentada no relatório supracitado (R\$ R\$ 5.306.919,17), porém ainda bastante elevada. O demandante não apresenta análises de sensibilidade para avaliar a robustez dos resultados apresentados e considera o valor proposto já prevendo isenção tributária.

Adicionalmente, o demandante apresentou um modelo independente e diferente do publicado no relatório 481 da CONITEC. As RCEI encontradas foram de R\$ 5.194.899 /AVAQ e de R\$ 2.669.927 /AVG. O modelo apresentado foi considerado inadequado para a condição de saúde em análise, podendo inclusive enviesar os resultados encontrados. As análises de sensibilidade demonstraram que a tecnologia é, na maioria das simulações, mais custosa e mais efetiva. Contudo, em algumas condições, pode ser mais custosa e menos efetiva que os cuidados usuais. Os parâmetros mais sujeitos à incerteza foram as medidas de efetividade avaliadas, isto é, qualidade de vida e sobrevida. Vale ressaltar que a fonte utilizada para busca destes dados são estudos observacionais. Portanto, os resultados apresentados na RCEI, além de bastante elevados, também foram construídos sob muita incerteza.

Por fim, a análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante prevê que, em comparação com o cenário vigente (R\$ 533.892.592, considerado como 100% dos pacientes obtendo acesso via judicial), a ampliação do uso da alfa-*glucosidase* implicaria em um custo de R\$ 357.698.384 milhões, gerando economia de recursos. Esta Secretaria considerou a análise do demandante inadequada, dado que o cenário vigente proposto é infundado e distante da realidade, conforme já discutido. Além disso, os custos oriundos dos gastos com o medicamento ao longo do horizonte temporal adotado podem subestimar o impacto orçamentário, dado que desconsidera os valores praticados em compras públicas.

Logo, o uso da alfa-*glucosidase* em pacientes com DP de início tardio é embasado em evidências oriundas principalmente de estudos observacionais e os custos oriundos da possível ampliação de uso do fármaco no SUS podem impactar de forma importante na sustentabilidade do sistema de saúde. Ressalta-se a necessidade de discussão acerca do rastreamento e do diagnóstico precoce desta condição de saúde, a fim de possibilitar o acesso ao medicamento na condição mais precoce da doença e onde pairam evidências de melhor qualidade acerca do uso da alfa-*glucosidase*.

Na 94ª reunião da Conitec realizada no dia 04 de fevereiro de 2021 foi realizada a apreciação inicial da alfa-*glucosidase*, terapia de reposição enzimática, para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio (DPIT). Após a apreciação, os membros presentes solicitaram informações adicionais de dados de judicialização, visto que o demandante apresentou um cenário de impacto orçamentário com esta população. Neste cenário de impacto, não foram considerados critérios de início e interrupção do tratamento, o que o demandante alega que, caso estes critérios sejam apresentados em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), haveria um uso racional do medicamento com possível economia para o sistema de saúde. Foi sugerido que se realizasse um levantamento de dados com a empresa, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e CONASS - Conselho Nacional de Secretários de Saúde.

De acordo com este levantamento, os dados de judicialização apresentados no dossiê do demandante no primeiro ano de incorporação foram semelhantes aos dados de comercialização disponibilizado pela empresa demandante. Os dados captados com o Ministério da Saúde mostraram que em 2019 foram adquiridos uma quantidade de medicamentos para cobrir a judicialização o valor de cerca de 38 milhões de reais e os dados do COMASS mostraram um total de gastos de aproximadamente 38,5 milhões.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 95ª Reunião Ordinária, no dia 3 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do da alfa-glicosidase, terapia de reposição enzimática, para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio (DPIT). Os membros da Conitec entenderam que apesar dos benefícios do tratamento, há grande fragilidade nas evidências a um custo alto de tratamento.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 14 foi realizada entre os dias 18/03/2021 e 06/04/2021. Foram recebidas 1.199 contribuições, sendo 222 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 977 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

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

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Das 222 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 113 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências. No total, 50 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 8 não concordaram e não discordaram e 164 discordaram. Das pessoas que declararam estar de acordo com a recomendação preliminar da Conitec, ao analisar as contribuições, estas indicaram que eles na verdade não concordavam.

Perfil dos participantes

Das 222 contribuições recebidas em relação à origem das contribuições, profissional de saúde (n = 141) e familiar, amigo ou cuidador de paciente (n= 51) contemplaram a maioria das contribuições (Tabela 3). Ainda, em relação às características demográficas dos participantes a maioria era do sexo feminino (67%), branco (65%), com idade entre 25 e 39 anos (45%) e tiveram origem da região Sudeste (44%) (Tabela 4).

Tabela 3. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 14, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	219 (100)
Paciente	6 (2,7)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	51 (23,3)
Profissional de saúde	141 (64,4)
Interessado no tema	21 (9,6)
Pessoa jurídica	3 (100)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (33,3)
Grupos/associação/organização de pacientes	2 (66,7)

Tabela 4. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 14, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	149 (67)
Masculino	73 (33)
Cor ou Etnia	219 (100)
Amarelo	4 (2)
Branco	142 (65)

Indígena	0 (0)
Pardo	54 (25)
Preto	19 (9)
<hr/>	
Faixa etária	219 (100)
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	13 (6)
25 a 39 anos	99 (45)
40 a 59 anos	79 (36)
60 anos ou mais	28 (13)
<hr/>	
Regiões brasileiras	222 (100)
Norte	2 (1)
Nordeste	66 (30)
Sul	50 (23)
Sudeste	98 (44)
Centro-oeste	6 (3)

Evidências clínicas

Foram recebidos opiniões e relatos de experiência com o medicamento em tela. Todas as opiniões foram desfavoráveis à recomendação da Conitec. Os principais temas presentes nas contribuições foram referentes a:

- I – Eficácia comprovada do tratamento;
- II – Proporciona ganho na qualidade de vida;
- III – Modifica a história natural da doença;
- IV – Único tratamento disponível para a doença;
- V – Acesso a um medicamento de alto custo;
- VI – Decisão apenas considerando o impacto orçamentário.

Abaixo estão transcritas opiniões de profissionais de saúde, interessados no tema, paciente e familiar apresentados na Consulta Pública:

Tratamento modifica curso natural da doença favoravelmente, melhora da qualidade de vida e diminuição da mortalidade. O Estado economizaria inclusive com outros gastos com essa população acometida por Pompe, que somados, são mais dispendiosos em custos de hospitalizações por infecções respiratórias de repetição, necessidade de gastrostomia, traqueostomia e uso de CPAP, além de equipe multiprofissional em serviço de atendimento domiciliar e hospitalar.

Embora concorde que precisamos discutir o custo da incorporação de novos tratamentos, considerando a raridade dessa morbidade e os benefícios apresentados na sobrevida e melhora da qualidade de vida, entendo que deveríamos incorporar o tratamento para pacientes com diagnóstico tardio baseado: 1 - no fato da extrema dificuldade e ainda desigualdade de acesso que torna muitos desses diagnósticos tardios e 2 - estudos de fato demonstram melhora de sobrevida e qualidade de vida.

A DP de início tardio tem um amplo espectro de apresentações clínicas uma vez que compreende pacientes a partir de 12 meses de vida até adultos. A experiência clínica tem demonstrado que as complicações respiratórias na DP tardia são as principais causas de morbimortalidade.

A terapia de reposição enzimática, aprovada em 2006 pelo FDA, vem modificando a história natural da DP. Crianças com a forma infantil estão sobrevivendo além da primeira infância, alguns estão atingindo a capacidade de deambular de forma independente e atingindo níveis funcionais que nunca foram possíveis até então. Os pacientes com a forma tardia da doença estão apresentando melhora das questões motoras e respiratórias ou ainda estabilização com redução da progressão da evolução da doença. Definitivamente o cenário da DP mudou.

"Trata-se de um tratamento com reposição enzimática que mostrou benefício tanto nas provas respiratórias quanto na força muscular, com melhora da sobrevida em paciente em uso da medicação. Trata-se de uma doença rara, onde o "N" de pacientes é menor. Várias publicações na literatura já comprovam sua eficácia e melhora subjetiva e objetiva"

Os pacientes adultos tem muito mais benefícios com o tratamento com a referida medicação, uma vez que, se diagnosticado mais precocemente possível, se consegue manter o paciente ativo por um tempo muito maior, pois geralmente quando jovens tem pouco ou quase não tem sintomas.

A doença de Pompe de início tardio é altamente incapacitante e a terapia de reposição enzimática é necessária para a limpeza do substrato nos músculos e fígado. Sem a remoção do substrato há perda celular e os sintomas se agravam progressivamente.

A recomendação inicial da Conitec se baseou somente no critério econômico, sem levar em consideração o critério técnico/clínico

É de se observar que tanto o estudo Coorte quanto a meta-análise realizada por Schooser e colaboradores apontaram uma redução no risco de morte (Hazard Ratio) considerável. O primeiro relatou que o risco foi 59% inferior no grupo intervenção (HR = 0,41, IC 95% 0,19 a 0,87) e o segundo de 79% (HR = 0,21, IC 95% 0,11 a 0,41). Ainda, o demandante realizou meta-análise a partir de oito estudos observacionais sem comparadores para o desfecho mortalidade, e conclui que a mortalidade bruta em pacientes tratados com alfa-glicosidase foi de 5,4% (IC 95% 2,90 a 9,82%). Estas evidências por si só dificilmente poderiam ser chamadas de modestas.

- Empresa fabricante

Os pacientes com DPIT não tratados apresentam menores níveis de qualidade de vida, especialmente no domínio do funcionamento físico, que é 3 vezes inferior à população geral (Hagemans, et al., 2004) (Yuan, et al., 2020). As maiores restrições às atividades diárias, medidas na Escala de Deficiência de Roterdão (RHS), são a necessidade de apoio respiratório e a necessidade de utilização de cadeira de rodas (Hagemans, et al., 2007). A função respiratória também demonstrou ser um fator importante na qualidade de vida dos pacientes (Berger, et al., 2019).

Abrapompe - Associação Brasileira de Pompe:

Podemos citar estudo de revisão sistemática e meta-análise publicada ainda em 2017, no J Neurol. por Schoser B, et al., que avaliou a eficácia da alfa-glicosidase na terapia de reposição enzimática (TER) na evolução e desfechos motores e respiratórios nos pacientes com a doença de Pompe de início tardio¹. Os autores evidenciaram uma taxa de mortalidade próxima de cinco vezes menor quando comparada aos pacientes não tratados. Somados a isso, a melhora da capacidade vital forçada (%CVF) e do teste de caminhada de 6 minutos também quando comparados aos não tratados. Demonstrando de forma inequívoca que os pacientes se encontram estáveis e com qualidade de vida.

O índice QALY é subjetivo e arbitrário na avaliação da doença rara e não deve ser um critério de avaliação da doença de Pompe.

Conclui-se que não é possível conduzir estudos de qualidade, como nas doenças comuns, quando se trata de doença rara e grave como a doença de Pompe.

Paciente testemunho: Imaginando uma contribuição dos pacientes e da ABraPompe - Associação Brasileira de Pompe, começamos a elaborar uma planilha de pacientes que consta de oitenta e três (83) brasileiros, com nome, e-mail, telefone, cidade e estado, número de frascos utilizados na quinzena, a origem da entrega do medicamento pelo ente público (União ou Estado/Município), plano de saúde ou se participa de alguma pesquisa clínica, nome do médico responsável e se a TRE está ativa ou não.

1. As meta-análises mais recentes, principalmente publicadas a partir de 2017, corroboram a eficácia da alfa-glicosidase ácida recombinante humana na recuperação e estabilização motora e respiratória da DPIT;
2. Uma taxa cinco vezes menor na mortalidade dos pacientes com DPIT quando comparados à evolução clássica da doença;
3. A melhora significativa ou estabilização da Capacidade Vital Forçada (%CVF);
4. Melhora do Teste de Caminhada de 6 minutos.

Os resultados desta meta-análise mostraram uma redução de 79% no risco de morte para aqueles pacientes em uso de alfa-glicosidase (HR = 0,21 [IC95% 0,11; 0,41]). No entanto, a qualidade desta revisão é criticamente baixa. Quanto ao QALY, nesta avaliação foi utilizado como desfecho “anos de vida ganho”.

Foram inseridas várias referências de artigos científicos, mas nenhuma foi adicionada ao corpo de evidências por não atenderem a pergunta PICO ou já estarem incluídas. Abaixo estão descritas estas referências:

Tabela 5. Referências encaminhadas na Consulta Pública e os motivos para não inclusão nas evidências.

Referências	Motivos
van der Ploeg et al, 2010	estudo já contemplado no relatório técnico
Anderson et al, 2014	estudo já contemplado no relatório técnico
Güngör et al, 2013	estudo já contemplado no relatório técnico
Güngör et al, 2011	estudo já contemplado no relatório técnico
Harlaar et al., 2019	estudo já contemplado no relatório técnico
Stocktonet al., 2020	estudo já contemplado no relatório técnico
Llerena et al., 2009	revisão não sistemática da literatura
Kishnani, et al., 2007	Não atende a pergunta PICO
Nicolino, et al., 2009	Não atende a pergunta PICO
Kishnani,et al., 2009	Não atende a pergunta PICO

Foi ressaltado em algumas contribuições que o medicamento já foi avaliado pela Anvisa, portanto deveria ser incorporado. Ressalta-se aqui que as análises realizadas são diferentes. De forma breve, avaliação de tecnologias em saúde consideram dados clínicos, epidemiológicos e econômicos na tomada de decisão sobre a alocação dos recursos públicos em saúde, através de análise do benefício da incorporação, garantindo o acesso da sociedade a tratamentos efetivos e seguros, em condições de equidade.

Outro ponto abordado foi a transparência na decisão:

Não é possível conhecer quais são os sete (ou mais) membros do plenário que efetivamente participaram e como votaram das 94ª e 95ª reuniões virtuais (03/02/2021 e 03/03/2021). Nestas reuniões, os membros não se apresentam e não se identificam, nem no início dos trabalhos, nem por ocasião de seus votos. Na ata da 94ª reunião, disponível no site, estão relacionadas dez instituições participantes sem os respectivos nomes. No vídeo não foi possível verificar todos os presentes. Os nomes dos participantes são visualizados nos registros de deliberação apresentados durante a reunião e que não estão disponíveis no site. E nesta condição, **como verificar a participação de todos os presentes como também do médico especialista**, representante do Conselho Federal de Medicina? (Lei nº 8.080/199, art. 19-Q, §1º; Decreto nº7. 646, de 21 dez 2011 art.7º §3º; Portaria MS nº2.072, de 5 de agosto de 2019). Se estas informações são de caráter sigiloso, não são percebidas como tal.

Ressalta-se que os nomes que compõe o Plenário da Conitec, bem como seus suplentes estão disponíveis no site na Conitec no endereço eletrônico:

http://conitec.gov.br/images/Reuniao_Conitec/2021/20210414_Portaria_MembrosPlenario_Conitec.pdf, onde se encontra a Portaria nº 2.072, de 5 de agosto de 2019.

Avaliação econômica

Levando-se em consideração a incidência da doença relatada na literatura científica (1:100.000), e o número de habitantes no Brasil (aproximadamente 200.000.000), teríamos algo em torno de 2.000 pacientes com Pompe. Em termos de programação orçamentária, fica mais favorável a inclusão da medicação no rol de terapias de alto custo financiadas regularmente pelo governo federal, que a aquisição individual dos mesmos por via judicial. A negociação e a precificação da medicação entre governo federal e indústria traria uma nova perspectiva de vida para destes pacientes que possuem esta doença intratável.

Impacto orçamentário

- Empresa fabricante

A empresa fabricante do medicamento apresentou uma nova proposta de preço para incorporação da tecnologia (Figura 16).

Figura 16. Nova proposta de preço do demandante

Apresentação	PF 18%	PMVG 18%	Preço praticado em compras públicas	Preço proposto
MYOZYME® 50mg pó liofilizado para solução injetável	R\$ 2.096,11	R\$ 1.644,81	R\$ 1.373,10	R\$1.075,02
Desconto praticado frente ao PF 18%	-	21,53%	34,49%	48,71%

De acordo com os dados encaminhados a proposta seria 21,71% (R\$ 1.075,02 e não depende da isenção tributária; preço inicial R\$ 1.131,60 por frasco-ampola) menor ao preço praticado em compras públicas conforme o Painel de Preços

em Saúde. Assim, após a aplicação destes percentuais, os novos valores ofertados por apresentações do medicamento são:

Para estimar o custo anual médio do tratamento de um paciente com DPIT no cenário sem ampliação de uso usou-se o preço unitário praticado em compras públicas (R\$1.373,10), enquanto o cenário com ampliação de uso considerou o preço proposto para ampliação de uso (R\$ 1.075,02) (Tabela 6).

Tabela 6. Impacto Orçamentário considerando a nova proposta de preço e uma projeção conservadora de pacientes atendidos pela via judicial

	2021	2022	2023	2024	2025
Pompe Tardia (total)	126	137	149	160	172
Cenário com ampliação de uso para DPIT					
Pacientes em tratamento	101	110	89	96	102
Custo medicação (R\$)	68.762.493	74.980.378	60.968.286	65.356.865	69.745.443
Cenário sem ampliação de uso para DPIT					
Pacientes em tratamento	126	137	149	160	172
Custo judicialização (R\$)	109.723.081	119.644.849	129.566.617	139.488.385	149.410.153
Impacto orçamentário (R\$)	-40.960.588	-44.664.471	-68.598.331	-74.131.520	-79.664.709
Total 2021-2025	Custo cenário incorporação				R\$ 339.813.465
	Custo cenário judicialização				R\$ 647.833.084
	Impacto Orçamentário				-R\$ 308.019.619

Refizemos os cálculos para estimar qual seria a diferente frente ao cenário de incorporação apresentado com a proposta inicial do demandante:

Tabela 7. Impacto Orçamentário considerando a nova proposta de preço e uma projeção conservadora de pacientes atendidos pela via judicial realizado pela Secretaria Executiva da Conitec.

Impacto orçamentário - Doença de Pompe (total)					
	2021	2022	2023	2024	2025
Pompe Tardio (total)	126	137	149	160	172
Cenário alternativo - incorporação					
Pacientes em tratamento	101	110	89	96	102
Custo incorporação	R\$ 68.762.493	R\$ 74.980.378	R\$ 60.968.286	R\$ 65.356.865	R\$ 69.745.443
Cenário atual - judicialização					
Pacientes judicializados	126	137	149	160	172
Custo judicialização	R\$ 90.425.052	R\$ 98.601.785	R\$ 106.778.518	R\$ 114.955.252	R\$ 123.131.985
Impacto orçamentário	-R\$ 21.662.558	-R\$ 23.621.407	-R\$ 45.810.232	-R\$ 49.598.387	-R\$ 53.386.542
Total 2021-2025	Custo cenário alternativo (incorporação)				R\$ 339.813.465
	Custo cenário atual (judicialização)				R\$ 533.892.592
	Impacto Orçamentário				-R\$ 194.079.127

A empresa realizou também um impacto com a projeção do custo da demanda judicial no cenário sem ampliação de uso, a qual considera uma projeção mais conservadora do custo da demanda judicial. Como é possível conferir na Tabela 8, o custo do atendimento via judicial no primeiro ano da análise coincide com a soma dos valores de 38 e 38,5

milhões de reais apresentados pelo Ministério da Saúde e pelo CONASS, respectivamente, correspondentes a aquisições em 2019.

Tabela 8: Impacto Orçamentário considerando a nova proposta de preço e uma projeção conservadora de pacientes atendidos pela via judicial

	2021	2022	2023	2024	2025
Pompe Tardia (total)	126	137	149	160	172
<i>Cenário com ampliação de uso para DPIT</i>					
Pacientes em tratamento	101	110	89	96	102
Custo medicação (R\$)	68.762.493	74.980.378	60.968.286	65.356.865	69.745.443
<i>Cenário sem ampliação de uso para DPIT</i>					
Pacientes em tratamento *	88	96	104	112	120
Custo judicialização (R\$)	76.806.157	83.751.394	90.696.632	97.641.869	104.587.107
Impacto orçamentário (R\$)	-8.043.664	-8.771.016	-29.728.346	-32.285.005	-34.841.664
Total 2021-2025	Custo cenário incorporação				R\$ 339.813.465
	Custo cenário judicialização				R\$ 453.483.159
	Impacto Orçamentário				-R\$ 113.669.694

* A curva de pacientes aqui apresentada parte da projeção conservadora do custo da demanda judicial e das premissas usadas para estimar o custo anual médio por paciente.

Em relação à proposta de preço anterior, o impacto passaria a uma economia de R\$ 33,9 milhões:

Tabela 9: Impacto Orçamentário considerando a nova proposta de preço e uma projeção conservadora de pacientes atendidos pela via judicial realizado pela Secretaria Executiva da Conitec.

Impacto orçamentário - Doença de Pompe (total)					
	2021	2022	2023	2024	2025
Pompe Tardio (total)	126	137	149	160	172
<i>Cenário alternativo - incorporação</i>					
Pacientes em tratamento	101	110	89	96	102
Custo incorporação	R\$ 68.762.493	R\$ 74.980.378	R\$ 60.968.286	R\$ 65.356.865	R\$ 69.745.443
<i>Cenário atual - judicialização</i>					
Pacientes judicializados	88	96	104	112	120
Custo judicialização	R\$ 63.297.536	R\$ 69.021.249	R\$ 74.744.963	R\$ 80.468.676	R\$ 86.192.390
Impacto orçamentário	R\$ 5.464.957	R\$ 5.959.129	-R\$ 13.776.677	-R\$ 15.111.812	-R\$ 16.446.946
Total 2021-2025	Custo cenário alternativo (incorporação)				R\$ 339.813.465
	Custo cenário atual (judicialização)				R\$ 373.724.814
	Impacto Orçamentário				-R\$ 33.911.349

Foi possível observar que, a nova proposta de preço pode gerar economia para o SUS, mesmo considerando uma projeção mais conservadora do custo do atendimento pela via judicial se não houver ampliação de uso, no entanto os dados não são conclusivos.

13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 977 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 422 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco). No total, 114 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 25 não concordaram e não discordaram e 838 discordaram.

Perfil dos participantes

Das 977 contribuições recebidas em relação à origem das contribuições, familiar, amigo ou cuidador de paciente (n = 458) e interessados no tema (n= 315) contemplaram a maioria das contribuições (Tabela 10). Ainda, em relação às características demográficas dos participantes a maioria era do sexo feminino (65%), branco (67,2%), com idade entre 40 e 59 anos (39%) e tiveram origem da região Sudeste (46,5%) (Tabela 11).

Tabela 10. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 14, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	970 (100)
Paciente	49 (5,1)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	458 (47,2)
Profissional de saúde	148 (15,3)
Interessado no tema	315 (32,5)
Pessoa jurídica	6 (100)
Empresa	2 (33,3)
Sociedade médica	1 (16,7)
Grupos/associação/organização de pacientes	3 (50)

Tabela 11. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 14, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	970 (100)
Feminino	627 (65)
Masculino	343 (35)
Cor ou Etnia	970 (100)
Amarelo	15 (1,5)
Branco	652 (67,2)
Indígena	3 (0,3)
Pardo	240 (24,7)

Preto	60 (6,2)
Faixa etária	970 (100)
Menor de 18 anos	13 (1)
18 a 24 anos	89 (9)
25 a 39 anos	364 (38)
40 a 59 anos	382 (39)
60 anos ou mais	122 (13)
Regiões brasileiras	977 (100)
Norte	12 (1,2)
Nordeste	278 (28,5)
Sul	199 (20,4)
Sudeste	454 (46,5)
Centro-oeste	31 (3,2)
País estrangeiro	3 (0,3)

Experiência com a tecnologia

Com relação à experiência com o medicamento em pauta, 250 contribuições de pacientes, profissionais de saúde e cuidadores foram recebidas. A maioria relatou que o medicamento não teria eventos adversos consideráveis e que ao pararem de tomar a medicação os sintomas da doença se agravavam. Como pontos positivos, a melhora na qualidade de vida, no quadro clínico respiratório, melhora dos sintomas gerais e retardo na progressão da doença foram os benefícios mais citados. Abaixo estão descritas as opiniões positivas e negativas que vivenciaram com o tratamento:

Experiência como paciente

Os principais pontos relatados pelos pacientes foram: melhora na qualidade de vida e sintomas gerais.

Efeitos positivos

Após iniciar a TRE (Terapia de Reposição Enzimática) obtive melhoras significativas do aparelho respiratório além da função motora se estabilizar. Passei a andar com mais segurança e força, é incrível o poder desse medicamento. Outro aspecto importante foi a minha fala com a melhora do quadro respiratório a minha voz melhorou bastante. Obtive redução das dores musculares e também tive uma importante melhora no sono.

A reposição dessa enzima, permite uma melhor qualidade de vida, salvado de uma morte precoce. Com o tratamento posso viver mais anos, já que a falta do medicamento piora o quadro de saúde, fazendo com que a doença progrida de forma severa, atingindo órgãos vitais.

O uso da medicação estabiliza o quadro, evitando assim, danos maiores a minha saúde. Consigo ter uma qualidade de vida melhor fazendo uso da medicação.



Uma ótima evolução e qualidade de vida, me fornecendo mais energia e força. Melhorando em todos aspectos, caminhando bem, sentando e levantando de assentos, carregando peso, sustentação física. Me tornando mais independente, produtiva e saudável.

*Fazendo a TRE com alfa-*glucosidase* (Myozime) de 15 em 15 dias que no meu caso foi dado início a esse tratamento em 2015 quando recebi o diagnóstico de Doença de POMPE e com muita luta mantenho até hoje, consigo ao menos manter o uso do Bipap (respirador) por 12 horas ao dia ao invés de 24 horas ao dia, também me ajuda a não ter tantas quedas diárias devido ao aumento gradativo da fraqueza muscular sendo assim sinto melhoras principalmente com minha função respiratória que com a TRE em dia fica estabilizada. Não poder conseguir respirar direito mesmo com ajuda de um respirador é uma das piores sensações que passo além de muitas limitações no dia a dia por não ter tido a chance de ter começado essa TRE bem antes quando comecei a sentir minhas dificuldades e limitações na fase tardia devido a Doença de POMPE.*

Melhora na marcha, respiração, força, fala, deglutição, levantar-se, falar, dormir, deitar...

Efeitos negativos

Faço uso há 10 anos e nunca senti nenhum efeito adverso, pelo contrário, me sinto bem melhor logo após a infusão.

Infelizmente o único efeito negativo que conheço é de não repor a enzima quando necessito fazer a judicialização, já fiquei muitos meses sem usar comprometendo a melhora, hoje com sinais clínicos compatíveis com atividade intensa da doença.

No início do tratamento, não 3 primeiras infusões, senti o corpo dolorido e um pouco de dores de cabeça. Daí em diante, não sinto mais esses sintomas.

Os efeitos negativos (colaterais) não superam os benefícios em nenhum dos estudos/observações.

Pequena reação alérgica ocasional nas partes de maior acúmulo de gordura.

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Efeitos positivos

O paciente teve notícia melhora na qualidade de vida com apenas 2 doses de Myozime. Voltou a executar atividades simples, como subir uma escada com o filho (1 ano) no colo .

Coordenação motora e disposição melhoraram muito

Rápida mudança de humor, felicidade, maior disposição, diminuição da dor, melhora a interação com a família e amigos, sente-se mais dispostas com afazeres do dia a dia.

Melhora muito a parte respiratória não precisando de ajuda de aparelhos para respirar. Os tons musculares. Dando liberdade de locomoção, alimentação por via oral. Dando qualidade de vida para si e sua família.

Efeitos negativos

Não houve. Apenas a descontinuidade, que leva o paciente ao patamar inicial: perda de qualidade de vida e muscular

Dor de cabeça e cansaço pós aplicação

Não evidencie efeitos negativos

Nenhum efeito negativo, em mais de 08 (oito) anos que acompanho o tratamento do paciente.

Experiência como profissional de saúde

Efeitos positivos

Dos 11 pacientes com Pompe tardio que acompanho regularmente (tanto no consultório particular, como no ambulatório de miopatias do HCFMUSP), 7 estão em uso há mais de um ano. Destes 7 que posso dar minha experiência de longo prazo, eu acompanhei a melhora da força muscular (medido pelo MMT- manual muscle test e por testes de subida de escada) em 4 pacientes (inclusive anexo os videos ...). Em um paciente o quadro manteve-se inalterado (sem progressão) e em outros 2 pacientes houve uma piora lenta dos sintomas, embora minha impressão é que se fosse na história natural a piora seria mais acentuada. EM relação a função pulmonar, impressionantemente vi a melhora da CVF em 4 desses 7 pacientes, o que é muito positivo, já que a doença leva a perda progressiva deste parâmetro. Em 2 pacientes observei estabilização e em 2 pacientes houve piora. Além disso, o feedback do paciente quanto a melhora clínica subjetiva é consistente com aquilo que examino e vejo nas consultas seriadas.

Terapia enzimática impede a progressão da doença e suas complicações, permitindo aos pacientes um aumento na sua sobrevida com qualidade de vida. Os dois pacientes que acompanhei em tratamento com a terapia de reposição enzimática, eram adultos, profissionais de saúde, exerciam suas atividades laborais com competência e habilidade, contribuindo com o desenvolvimento da sociedade e do país. Os pacientes apresentaram melhoras do quadro clínico, estabilidade da doença e eram independentes. Um dos pacientes que eu assistia fazia uso esporádico do bipap, mas conseguiu com a terapia enzimática realizar atividades da vida diária, como trabalhar, dirigir e participar da sociedade, como um todo, participando inclusive de eventos sociais, garantindo uma qualidade de vida. Durante o período que atuei na administração da terapia de reposição enzimática era nítido a progr6da doença em momentos de interrupção do tratamento, pela ausência do medicamento.

"Melhora na força muscular Melhora na capacidade vital forçada (parâmetros pulmonares) Aumento da mortalidade em pacientes não tratados, com piora nas escalas prognósticas"

Melhora da sobrevida, do quadro respiratório, manutenção da mobilidade, diminuição das infecções pulmonares e melhora da qualidade de vida.

Efeitos negativos

Dificuldade para obtenção do medicamento para o tratamento e de sua continuidade Internação em hospital as vezes semanal, quinzenal e mensal.

Eu, pessoalmente, não tive nenhum problema de infusão, alergias ou qualquer outro semelhante nos pacientes que conseguiram obter esse tratamento.

Infecções respiratórias frequentes

Acompanhei e vi um caso de reação alérgica, que tratei com anti-histamínico e corticoide, e não precisei interromper as infusões. O paciente seguiu usando, sem novos episódios.

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Houve 977 opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo que 114 concordaram, 25 não concordou e não discordou e 838 discordou. Contudo, somente 442 contribuições foram avaliadas por descreverem os motivos de sua opinião em relação à recomendação inicial da Conitec. Os assuntos abordados pelos participantes foram: único medicamento disponível para tratar a doença, eficácia, melhoria na qualidade de vida, melhora dos sintomas, retarda a progressão da doença, maioria dos pacientes são diagnosticados como Pompe tardia, alto custo do tratamento e direito à saúde. Alguns comentários foram transcritos abaixo para ilustrar as principais opiniões das pessoas que participaram da consulta pública:

A maioria dos pacientes com Pompe é de adultos, e eles precisam do estado para obter seu tratamento. A compra pública unificada também garantiria menos gasto global do sistema de saúde com judicialização.

Pacientes com doença de Pompe de início tardio representam 70% da população com a doença, então é importante que todos os pacientes tenham acesso ao tratamento de alto custo subsidiado pela saúde pública.

Meu marido tem doença de pompe descoberta já 2 anos e faz uso do miozyme há 1ano e meio com melhora dos sintomas e parada da progressão da doença.

"Sou portador da doença de Pompe, doença rara, essa doença causa entre tantas outras coisas uma fraqueza muscular muita grande, só quem tem o problema sabe, e me sinto mais fortalecido fazendo o uso da enzima. Entre os anos de 2018 e 2019 fiquei cinco meses e meio sem fazer uso do medicamento e tive perdas físicas significativas que não me recuperei mais. Faço uso do medicamento desde 2009 e tive uma qualidade de vida melhor a partir do momento que comecei a fazer o uso da enzima."

"A uma melhorar significativa nas condições físicas e sociais dos pacientes quando utilizam o medicamento na síndrome de Pompe. Essa condição de melhora é fundamental para todos envolvidos no quadro familiar. Um alívio ver um ser humano volta a participação do seu convívio familiar quando apresentava limitações desenvolvidas pela síndrome de Pompe. Não devemos levar a discussão como foi desenvolvida a doença, mais a solução para os problemas apresentados dos indivíduos que apresentam a síndrome de Pompe. O medicamento até agora é a melhor solução apresentada. "

Não há nenhuma outra opção medicamentosa para o tratamento do distúrbio neuromuscular raro (Doença de Pompe), portanto o medicamento Myozyme (alfa- α -glucosidase) indicado para o tratamento da Doença de Pompe de Início Tardio, deverá ser incorporado.

Sou a favor da incorporação da TRE para a Doença de Pompe de Início Tardio pois está é o único medicamento aprovado e comprovadamente eficaz em estudos clínicos realizados em diversos centros de pesquisas no mundo. É aprovado pela Anvisa a mais de 10 anos e com certeza ter essa opção de tratamento tem sido a esperança de viver mais e melhor para os portadores desse síndrome rara e determinada geneticamente. Os pacientes precisam ter acesso mais fácil ao tratamento dessa doença.

"Dificuldade de conseguir medicamento judicialmente, além da demora da autorização do medicamento junto as autoridades, processo se torna muito demorado. Sendo incorporado pelo SUS não há necessidade dos meios judiciais, assim ""facilita"" a viabilidade de pessoas necessitadas."

o impacto na vida dos pacientes adultos da doença de pompe é extremamente negativo, progressivo causando grandes limitações, muitas vezes respiratórias. Sem tratamento essas pessoas chegam à cadeira de rodas, uso de respiradores, ou seja, doença extremamente limitante.

"Ao incluir o protocolo de enquadramento da doença de pompe nas diretrizes do SUS, haverá uma triagem mais eficaz realizada pelos médicos responsáveis para direcionar ou não o paciente para iniciar a TRE. Atualmente, o que se vê, por falta de um protocolo no SUS, o encaminhamento dos pacientes por dúvida médica ou receio. A inclusão do protocolo no SUS, tornará eficaz essa demanda, e provavelmente reduzindo o custo e tempo com a judicialização da TRE, pois os médicos terão base técnica para basear a sua decisão. "

Sou médico geneticista com 40 anos de experiência em manejo de pacientes com doenças lisossômicas. Pude acompanhar pacientes com doença de Pompe antes da terapia de reposição enzimática e após sua introdução. Na minha experiência a TRE com alfa- α -glucosidase muda completamente, para melhor, a vida dos pacientes afetados, lembrando que esta é uma doença progressiva cujo ritmo de progressão seria muito mais intenso sem a terapia.

As revisões sistemáticas e metanálise mais recentes, publicadas a partir de 2017, avaliam a eficácia da TRE com GAA na recuperação e estabilização motora e respiratória do paciente com a doença de Pompe tardia. Concluindo-se que a TRE demonstra: - uma taxa 5 vezes menor na mortalidade do que os não tratados, - melhora significativa ou estabilização da capacidade vital forçada (% cvf) - melhora o teste da caminhada de 6 minutos (quando comparado aos pacientes não tratados na série histórica da doença de pompe) NOVO PCDT - ... - o ideal seria os pacientes não necessitem mais da judicialização para um tratamento reconhecido e praticado em outros países. - Lembrar que o GAA detém registro na Anvisa desde 2007. - Considerar que o Ministério perde condições de negociação na compra e distribuição em todo Brasil dessa medicação tão importante e de alto custo - incluir definitivamente a GAA no rol dos medicamentos entregues pelo SUS ... - É UM DESEJO DE TODA FAMÍLIA DE DOENÇA DE POMPE NO BRASIL. "

13.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar. Os membros do plenário pontuaram que os dados de eficácia são de qualidade e confiabilidade baixa do tratamento na população pleiteada e ainda apresentando alto custo.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

O Plenário da Conitec, em sua 97ª Reunião Ordinária, realizada no dia 05 de maio de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação da terapia de reposição enzimática para o tratamento da Doença de Pompe de início tardio. A plenária entendeu que não houve evidências adicionais na consulta pública e não houve mudança nas conclusões observadas anteriormente para os desfechos considerados. A Conitec considerou que, que os benefícios apresentados nas evidências de eficácia são de qualidade metodológica associada e confiabilidade baixas, além de ainda apresentar um alto custo. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 612.

15. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 24, DE 28 DE MAIO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar a alfaalglicosidase, terapia de reposição enzimática, para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio (DPIT), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.132133/2020-27, 0020770029.

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

Art. 1º Não incorporar a alfa-alglicosidase, terapia de reposição enzimática, para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio (DPIT), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

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

HÉLIO ANGOTTI NETO

16. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Llerena JC, Horovitz DM, Marie SK, Porta G, Giugliani R, Rojas MV, et al. The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr*. 2009;155(4 Suppl):S47-56.
2. Levine JC, Kishnani PS, Chen YT, Herlong JR, Li JS. Cardiac remodeling after enzyme replacement therapy with acid alpha-glucosidase for infants with Pompe disease. *Pediatr Cardiol*. 2008;29(6):1033-42.
3. Slonim AE, Bulone L, Goldberg T, Minikes J, Slonim E, Galanko J, et al. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve*. 2007;35(1):70-7.
4. Winchester B, Bali D, Bodamer OA, Caillaud C, Christensen E, Cooper A, et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab*. 2008;93(3):275-81.
5. 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.
6. Llerena Junior JC, Nascimento OJ, Oliveira AS, Dourado Junior ME, Marrone CD, Siqueira HH, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(2):166-76.
7. Marrone CD, Rodrigues T. Late-Onset Pompe Disease (Juvenile-Onset Form) with Elevated CK, Fatigue, and Muscular Pain After Exercise, Without Weakness. *J Neuromuscul Dis*. 2015;2(s1):S25.
8. BRASIL, 2019. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes terapêuticas. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença de Pompe. Relatório de Recomendação nº 481 de junho de 2020
9. BRASIL, 2020. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Alfa- α -glucosidase como terapia de reposição enzimática na doença de Pompe. Relatório de Recomendação nº 529 de junho de 2020.
10. Myozyme. Alfa- α -glucosidase. Pó Liofilizado para Solução Injetável. Responsável Técnico Bruna Belga Cathala. São Paulo-SP: Genzyme do Brasil Ltda, 2017. Bula de Remédio
11. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of α -glucosidase in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1396-406.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Clemens P, Laforet P, Kacena K, Sanson B-J, Hopkin R, Van Der Ploeg A. Long-Term Efficacy of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe Disease (P1.120). *Neurology.* 2017;88(16 Supplement):P1.120.
18. 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.
19. 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.
20. 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 111 Pompe Disease Cohort from the Italian GSDII Study Group. *Adv Ther.* 2019;36(5):1177–89.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.

28. 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. 112
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. van der Meijden JC, Güngör D, Kruijshaar ME, Muir ADJ, Broekgaarden HA, van der Ploeg AT. Ten years of the international Pompe survey: patient reported outcomes as a reliable tool for studying treated and untreated children and adults with non-classic Pompe disease. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(3):495–503.
34. 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.
35. van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, Charrow J, Clemens PR, Hopkin RJ, et al. Openlabel extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab*. 2012;107(3):456–61.
36. 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.
37. Semplicini C, De Antonio M, Taouagh N, Béhin A, Bouhour F, Echaniz-Laguna A, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: prospective analysis from the French Pompe Registry. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2020 [capturado em 14 dez. 2020]; Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jimd.12272>.
38. 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.
39. Stockton DW, Kishnani P, van der Ploeg A, Llerena J, Boentert M, Roberts M, et al. Respiratory function during enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start. *J Neurol* [Internet]. 2020 [capturado em 14 jun. 2020]; Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-020-09936-8>.

40. 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.
41. 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 metaanalyses [Internet]. Ottawa Hospital Research Institute. 2019 [capturado em 6 jun. 2020]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol*. 2013;260(4):951-9.
46. 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.
47. Kanters, T.A., Van der Ploeg, A.T., Kruijshaar, M.E., et al. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adult patients with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):179.
48. Brasil. IBGE. Séries Históricas e Estatísticas. População e Demografia. Projeção da população: Nascimentos (POP317). Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para o Período 1980-2050 - Revisão 2008. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br>. Acesso em: 26 nov. 2020.
49. Vega-Coca, MD; -Kader-Martín, LA; Peláez SM, Navarro-Caballero JA, R RodríguezLópez, Beltrán-Calvo C, Molina-López T, Álvarez-del-Vayo-Benito C, Calleja-Hernández MA, Ley-Martos M, Márquez-Infante C, Torelló-Iserte J. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES. JUNTA DE ANDALUCIA. Alglucosidasa alfa (Myozyme®) en enfermedad de Pompe de comienzo tardío. 2014.
50. AETNA, 2014. Clinical Policy Bulletin: Enzyme-replacement Therapy for Lysosomal Storage Disorders.
51. Comité d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Alglucosidasa alfa (Myozyme) per al tractament de pacients amb formes tardanes de la malaltia de pompe [Alglucosidase alpha (Myozyme) for treatment of patients with late-onset Pompe disease]. 2011. Disponível em: <https://database.inahta.org/article/10585>
52. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Alpha-alglucosidase to Pompe Disease. 2011. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/sept 2011/RC0300_Enzyme_RT_in_Rare_Diseases_%20final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/sept%202011/RC0300_Enzyme_RT_in_Rare_Diseases_%20final.pdf)
53. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Alpha-alglucosidase to Pompe Disease. 2007. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Myozyme_June-14_2007_e.pdf.
54. Scottish Medicines Consortium, 2007. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1227/alglucosidase_alfa_50mg_powder_myozyme__352-07_.pdf.

55. Pichon Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Colantonio L, Ferrante D, Garcia Marti S, Glujovsky D, Lopez A, Regueiro A, Calcagno J I. Usefulness of alphasglucosidase in pompe disease. 2007.
56. Ministerio de Salud de la Nación Argentina Dirección de Calidad de los Servicios de Salud Programa Nacional de Garantía de la Calidad de la Atención Médica. Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS). Eficacia y seguridad del tratamiento con alglucosidasa alfa para pacientes adultos con forma tardía de enfermedad de Pompe, 2010.
57. Ministerio de Salud. Subsecretaría de Salud Pública División de Planificación Sanitaria Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada em Evidencia. INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE. Alglucosidasa Alfa para la deficiencia de Maltasa Ácida o Glucogenosis Tipo II o Enfermedad de Pompe. 2017.
58. Australian Government Department of Health. Life Saving Drugs Program (LSDP) guidelines and application form for subsidised treatment for Infantile-onset, Juvenile Lateonset or Adult Late-onset Pompe disease [Internet]. 2015 [capturado em 20 novembro. 2020]. Disponível em: <http://australianpompe.org.au/wpcontent/uploads/2017/09/Guidelines-for-the-treatment-of-Pompe-disease-throughthe- LSDP.pdf>.
59. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado janeiro de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
60. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em janeiro de 2021. Disponível em: www.fda.gov.
61. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em janeiro de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
62. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em janeiro de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.

ANEXO 1. Estratégia de busca apresentada pelo demandante

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

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

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

Fonte: dossiê do demandante

ANEXO 2. Estratégia de busca adicional construída pela Secretaria Executiva da CONITEC

Base	Chave de busca	Resultados
MEDLINE (via Pubmed)	<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")) AND 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" AND ((((((clinical trial[Publication Type]) OR (clinical trial[MeSH Terms])) OR (clinical trial[Title/Abstract])) OR (systematic review[Title/Abstract])) OR (review, systematic[MeSH Terms])) OR (meta analysis[MeSH Terms])) OR (meta analysis[Title/Abstract])) OR (meta analysis[Publication Type])</p>	86
EMBASE	<p>'pompe disease'/exp OR 'pompe disease' OR 'cardiomuscular glycogenosis'/exp OR 'cardiomuscular glycogenosis' OR 'diffuse glycogenosis'/exp OR 'diffuse glycogenosis' OR 'disease, pompe'/exp OR 'disease, pompe' OR '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</p>	244

	<p>'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' AND 'alglicosidase alfa' OR 'alglicosidase alpha' OR 'avalglicosidase alfa' 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' AND 'systematic review'/exp OR 'systematic review':ab,ti OR 'systematic review':it OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis':ab,ti OR 'meta analysis':it OR 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial':it OR 'clinical study':ab,ti</p>	
LILACS (via BVS)	pompe disease [Palavras]	39

Fonte: elaboração própria

Anexo 3. Agências de ATS consultadas

- AETS - Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias (Instituto de Salud Carlos III) <http://www.isciii.es/aets/>
- AETSA - Andalusian Agency for Health Technology Assessment <http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa>
- AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality - <http://www.ahrq.gov/>
- Blue Cross and Blue Shield Association's Technology Evaluation Center (TEC) <http://www.bcbs.com/blueresources/tec/>
- CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – <http://www.cadth.ca>
- CENETEC - Centro Nacional de Excelencia Tecnologica en Salud -<http://www.cenetec.gob.mx>
- CTAF - California Technology Assessment Forum - <http://www.ctaf.org/>
- DACEHTA – Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment -<http://www.dacehta.dk>
- ECRI - ECRI Institute - <https://www.ecri.org>
- ETESA - Department of Quality and Patient Safety of the Ministry Health of Chile - http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/page/minsalcl/g_conozcanos/g_subs_redes_asist/g_gabinete/calidadysseguridad.htm
- HTBS - Health Technology Board for Scotland
- ICES – Institute for Clinical Evaluative Sciences - <http://www.ices.on.ca/webpage.cfm>
- IECS - Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy - <http://www.iecs.org.ar>
- KCE - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre - <http://kce.fgov.be>
- MSAC - Medical Service Advisory Committee - <http://www.msac.gov.au/>
- NHS QIS - Quality Improvement Scotland - <http://www.nhshealthquality.org>
- NOKC - Norwegian Knowledge Centre for the Health Services - <http://www.nokc.no>
- SBU - Swedish Council on Technology Assessment in Health Care - <http://www.sbu.se>
- SMM - Norwegian Centre for Health Technology Assessment -<http://www.kunnskapscenteret.no/>

