



APRIMORAMENTO  
DA GESTÃO DE  
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE  
TRADUÇÃO,  
INTERCÂMBIO E  
APROPRIAÇÃO SOCIAL  
DO CONHECIMENTO

## REVISÃO RÁPIDA



# **Alfaglicosidase para doença de Pompe**

## Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	3
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	4
Critérios de inclusão e de seleção -----	4
Definição das estratégias e realização das buscas -----	4
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	6
Síntese dos resultados -----	7
Conclusão -----	7
Referências -----	8
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	9
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	9
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	9

## Resumo Executivo

### Tecnologia

A alfaglicosidase é o princípio ativo do medicamento Myozyme, uma fonte exógena de alfaglicosidase ácida, que auxilia na degradação do glicogênio. O principal efeito da alfaglicosidase é se ligar aos receptores de manose-6-fosfato na superfície das células e ser internalizada e transportada para os lisossomos. Nessa organela celular a enzima passa por clivagem proteolítica, que resulta no aumento de sua atividade enzimática e, então, exerce a atividade de clivagem do glicogênio.

### Indicação

É utilizada no tratamento de reposição enzimática na doença de Pompe.

### Pergunta

A alfaglicosidase é eficaz na função pulmonar, força muscular, distância percorrida em seis minutos, capacidade vital forçada e qualidade de vida na doença de Pompe?

### Métodos

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas Pubmed e NICE Evidence Search, em 17 de outubro de 2017. A pesquisa recuperou 77 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela leitura de título e resumo, restaram sete publicações. Essas foram inteiramente lidas e, ao final, uma revisão sistemática foi selecionada para compor esta revisão rápida. A qualidade metodológica foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*.

### Resultados

m um consenso de especialistas foi realizada uma revisão sistemática, porém apenas um único estudo comparou a alfaglicosidase com pacientes não tratados. Decidiu-se reportar apenas este estudo na presente revisão rápida. Naquela população, ao longo de um período de 18 meses, o tratamento com alfaglicosidase foi associado a uma melhor distância percorrida em seis minutos e função pulmonar.

### Conclusão

As evidências científicas sobre a eficácia da alfaglicosidase no tratamento da doença de Pompe são escassas. Por meio da aplicação das estratégias de busca apenas uma revisão sistemática contendo um único ensaio clínico comparando a alfaglicosidase com pacientes não tratados foi encontrada, o qual indicou que a tecnologia é eficaz para os pacientes com doença de Pompe, especificamente na melhora da distância percorrida em seis minutos e função pulmonar.

## Contexto

### Registro da tecnologia na Anvisa

A alfaglicosidase é o princípio ativo do medicamento Myozyme, uma fonte exógena de alfaglicosidase ácida, que auxilia na degradação do glicogênio. Essa enzima produzida pela técnica do DNA recombinante é utilizada no tratamento de reposição enzimática na doença de Pompe, uma condição rara, hereditária, autossômica recessiva, também denominada de doença do armazenamento de glicogênio tipo II, deficiência de maltase e glicogenose tipo II<sup>1</sup>. Os pacientes acometidos apresentam deficiência da produção da alfaglicosidase, o que leva ao acúmulo de glicogênio dentro dos vários tipos de células e tecidos, o que, por sua vez, resulta em danos celulares que comprometem músculos cardíacos e respiratórios, além dos músculos esqueléticos<sup>2</sup>.

O principal efeito da alfaglicosidase é se ligar aos receptores de manose-6-fosfato na superfície das células e ser internalizada e transportada para os lisossomos. Nessa organela celular a enzima passa por clivagem proteolítica, que resulta no aumento de sua atividade enzimática e lá exerce a atividade de clivagem do glicogênio<sup>3</sup>.

Atualmente, está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária uma única apresentação do princípio ativo alfaglicosidase (1254300200010) na forma de pó liofilizado 50 mg, com o nome comercial de Myozyme®, e seu uso está aprovado para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado da doença de Pompe sem restrição de idade<sup>1</sup>.

### Estágio de incorporação ao SUS

Este medicamento não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC).

### Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para doença de Pompe está na lista de protocolos prioritários a serem publicados em 2017<sup>4</sup> pelo Ministério da Saúde. Até agora (outubro de 2017) não há regras claras para tratamento e dispensação de medicamentos para essa condição pelo Sistema Único de Saúde.

## Pergunta

A alfaglicosidase é eficaz na função pulmonar, força muscular, distância percorrida em seis minutos, capacidade vital forçada e qualidade de vida na doença de Pompe?

**P:** Indivíduos com doença de Pompe

**I:** Alfaglicosidase

**C:** Nenhum tratamento

**O:** Função pulmonar, força muscular, distância percorrida em seis minutos, capacidade vital forçada, qualidade de vida

**S:** Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

## Métodos

### Critérios de inclusão e de seleção

Foram elegíveis para inclusão, revisões sistemáticas com ou sem metanálises ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados quando avaliaram a utilização da alfaglicosidase no tratamento farmacológico da doença de Pompe, visando melhora dos sintomas clínicos da condição.

### Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas busca nas bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence, em 17 de outubro de 2017. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir do PICOS usando os termos Mesh no Pubmed e adaptando-os ao NICE (Tabela 1).

**Tabela 1. Estratégias de busca para cada base de dados**

Base de dados	Estratégias de busca	Identificados
PubMed	((alglucosidase alfa) OR (Myozyme) OR (human GAA protein) OR (human LYAG protein) OR (human acid alpha-glucosidase) OR (human acid maltase) OR (human lysosomal alpha-glucosidase) OR rhGAA OR (recombinant human acid alpha-glucosidase)) AND ((meta analysis[ptyp] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[mh] OR (systematic[tiab] AND review[tiab])) NOT ((case[ti] AND report[ti]) OR editorial[ptyp] OR comment[ptyp] OR letter[ptyp] OR newspaper article [ptyp])) OR (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])))	65
NICE Evidence Search (filtro: Secondary Evidence)	alglucosidase	2

<sup>a</sup> Filtro para últimos 10 anos

<sup>b</sup> Filtro para *Systematic Reviews e Health Technology Assessments*

### Seleção das evidências

Foram identificadas 77 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela leitura de título e resumo, restaram sete publicações<sup>5-13</sup>. Essas foram inteiramente lidas e, ao final, uma revisão sistemática<sup>5</sup> foi selecionada para compor esta revisão rápida.

### Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica da revisão sistemática selecionada foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR)<sup>14</sup>.

# Evidências

As características e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2, e a respectiva avaliação da qualidade na Tabela 3.

**Tabela 2. Características e sumário das evidências selecionadas**

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
<i>vd Ploeg et al, 2017</i>	Determinar a eficácia da terapia de reposição enzimática com alfaglicosidase em adultos em uma série de medidas clínicas e qualidade de vida.	Revisão sistemática com estudos sobre os efeitos da terapia de reposição enzimática em pacientes adultos com doença de Pompe. Foram pesquisadas seis bases de dados bibliográficos (Embase, Medline, Web-of-Science, PubMed, Cochrane Central e Google Scholar) para identificar estudos publicados até 28 de abril de 2016. Termos relacionados à doença de Pompe foram combinados com os termos de tratamento (alfaglicosidase e suas variantes). Os desfechos eram desempenho motor, função respiratória, força muscular e qualidade de vida relacionada à saúde.	Apenas um único ensaio clínico fornecia evidências sobre a eficácia da alfaglicosidase em pacientes com doença de Pompe. Naquela população, os indivíduos com doença de Pompe em tratamento com alfaglicosidase apresentaram um melhor quadro clínico quando comparados aos que não fizeram tratamento. O grupo de alfaglicosidase teve um aumento médio de 25,1 metros no teste de caminhada de 6 minutos, enquanto o grupo placebo teve uma diminuição de 3,0 metros. A alteração estimada na função pulmonar, expressa como uma porcentagem de cada paciente, foi um aumento de 1,2 pontos percentuais para os pacientes que receberam alfaglicosidase e uma redução de 2,2 pontos percentuais para os pacientes que receberam placebo.	(1) O número de evidências em torno da avaliação da tecnologia é baixo. (2) Potencial viés de publicação, uma vez que não incluíram literatura cinzenta na revisão sistemática. (3) A seleção de estudos foi realizada por dois pesquisadores, mas não ficou claro se métodos semelhantes foram usados para reduzir viés durante a leitura completa dos artigos e extração de dados. (4) Embora 90 pacientes seja uma grande população para um ensaio clínico projetado para estudar doença rara, a amostra da evidência é relativamente pequena, uma vez que o objetivo é avaliar a progressão de uma doença clinicamente heterogênea.

ISRN: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; OR: odds ratio; RS: Revisão Sistemática; ECRs: Ensaio Clínico Randomizados; RR: Risco Relativo; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; MADRS: *Montgomery and Asberg Rating Scale*; CDRS-R: *Children's Depression Rating Scale-Revised*; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

**Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas**

Estudo	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
<i>vd Ploeg et al, 2017</i>	S	S	S	N	N	S	N	N	S	N	S	6

Legenda: N: não; NA: não se aplica; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

## ■ Síntese dos resultados

Em um consenso de especialistas<sup>5</sup> foi realizada uma revisão sistemática, porém apenas um único estudo comparou a alfaglicosidase com pacientes não tratados. Decidiu-se reportar apenas este estudo na presente revisão rápida. Naquela população, ao longo de um período de 18 meses, o tratamento com alfaglicosidase foi associado a uma melhor distância percorrida em seis minutos e função pulmonar.

## ■ Conclusão

As evidências científicas sobre a eficácia da alfaglicosidase no tratamento da doença de Pompe são escassas. Por meio da aplicação das estratégias de busca desta revisão rápida, apenas uma revisão sistemática contendo um único ensaio clínico comparando a alfaglicosidase com pacientes não tratados foi encontrada, o qual indicou que a tecnologia é eficaz para os pacientes com doença de Pompe, especificamente na melhora da distância percorrida em seis minutos e função pulmonar.

## Referências

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consulta de medicamentos. Myozyme®. [acesso em 16 out 2017]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>
2. Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, Pasnoor M, McVey AL, Abuzinadah A, Herbelin L, Barohn RJ, Dimachkie MM. Pompe disease: literature review and case series. *Neurol Clin*. 2014 Aug; 32(3):751-76, ix.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Bulário eletrônico. Myozyme. [acesso em 16 out 2017]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5771512015&pIdAnexo=2713228](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5771512015&pIdAnexo=2713228)
4. Ministério da Saúde (BR), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC. Ministério prioriza novos protocolos clínicos. [acesso em 16 out 2017]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/ultimas-noticias-3/16654-conitec-prioriza-novos-protocolos-clinicos>
5. van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, Laforêt P, Angelini C, Lachmann RH, Pascual Pascual SI, Roberts M, Rösler K, Stulnig T, van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Vissing J, Schoser B; European Pompe Consortium. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol*. 2017 Jun;24(6):768-e31. doi: 10.1111/ene.13285. Epub 2017 May 6.
6. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, Karamouzian M, Toscano A. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017 Apr;264(4):621-630. doi: 10.1007/s00415-016-8219-8. Epub 2016 Jul 2.
7. Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, Sirrs S, Sarnat HB, Myers K, Dupré N, Dodig D8, Genge A, Venance SL, Korngut L, Raiman J, Khan A. Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel. *Can J Neurol Sci*. 2016 Jul;43(4):472-85. doi: 10.1017/cjn.2016.37. Epub 2016 Apr
8. Case LE, Bjartmar C, Morgan C, Casey R, Charrow J, Clancy JP, Dasouki M, DeArmev S, Nedd K, Nevins M, Peters H, Phillips D, Spigelman Z, Tiffit C, Kishnani PS. Safety and efficacy of alternative alglucosidase alfa regimens in Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2015 Apr;25(4):321-32. doi: 10.1016/j.nmd.2014.12.004. Epub 2014 Dec 19.
9. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *Journal of neurology*. 2013. v. 260, n. 4, p. 951-959.
10. van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, Charrow J, Clemens PR, Hopkin RJ, Kishnani PS, Laforêt P, Morgan C, Nations S, Pestronk A, Plotkin H, Rosenbloom BE, Sims KB, Tsao E. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab*. 2012 Nov;107(3):456-61. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.09.015. Epub 2012 Sep 17.
11. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Ploeg A, Clancy J, et al. Early Treatment with Alglucosidase Alfa Prolongs Long Term Survival of Infants with Pompe Disease. *Pediatr Res*. 2009 September; 66(3): 329–335.

12. Cupler EJ1, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, Kissel JT; AANEM Consensus Committee on Late-onset Pompe Disease. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve*. 2012 Mar;45(3):319-33. doi: 10.1002/mus.22329. Epub 2011 Dec 15.
13. van der Ploeg AT1, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, Herson S, Kishnani PS, Laforet P, Lake SL, Lange DJ, Leshner RT, Mayhew JE, Morgan C, Nozaki K, Park DJ, Pestronk A, Rosenbloom B, Skrinar A, van Capelle CI, van der Beek NA, Wasserstein M, Zivkovic SA. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1396-406. doi: 10.1056/NEJMoa0909859.
14. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

## ■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

### **Keitty Regina Cordeiro de Andrade**

Mestre em Ciências da Saúde com ênfase em Saúde Coletiva e doutoranda em Ciências Médicas com ênfase em Epidemiologia e Saúde Pública

Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Medicina

E-mail: keittyregina@hotmail.com

Telefone: 61 98334-9119

## ■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

### ▶ **Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado**