2026

Revisão Sistemática

# ALFASSEBELIPASE PARA DEFICIÊNCIA DE LIPASE ÁCIDA LISOSSOMAL DE INÍCIO PRECOCE (DOENÇA DE WOLMAN)

**Elaboração:**

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio-Libanês (NATS/NEv - HSL)

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS · PROADI SUS · SUS · MINISTÉRIO DA SAÚDE

# Revisão Sistemática

**Título:** Alfassebelipase para deficiência de lipase ácida lisossomal de início precoce (doença de Wolman)

**Local e data:** São Paulo, 21 de setembro de 2026.

**Elaboração:** Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio Libanês (NATS/NEv -HSL).

**Potenciais conflitos de interesse:** os autores e colaboradores do NATS/NEv-HSL declaram não possuir qualquer conflito de interesse financeiro ou não-financeiro para a elaboração desta revisão sistemática.

## CONTEXTO

Revisões sistemáticas (RS) são estudos secundários que mapeiam, avaliam criticamente e sintetizam os resultados de estudos primários disponíveis na literatura que respondem a uma mesma pergunta de interesse. Métodos sistematizados, reprodutíveis e transparentes devem ser adotados para garantir a confiabilidade dos resultados obtidos por uma RS.[1]

A pergunta de interesse é o ponto de partida de uma RS sobre os efeitos de uma intervenção e pode ser estruturada por meio do acrônimo PICOS, que representa os seguintes componentes da pergunta:

P - população ou condição de saúde de interesse - exemplo: fibromialgia.

I - intervenção que está sendo avaliada - exemplo: exercícios físicos.

C - comparador (intervenção disponível como opção ou placebo, se for o caso) – exemplo: não fazer exercícios físicos.

O - desfechos de interesse (do inglês, *outcomes*) – exemplo: controle da glicemia, risco cardiovascular, morte, qualidade de vida etc.

S - desenho de estudo primário incluído (do inglês, *study design*) – exemplo: ensaios clínicos randomizados.

Após uma busca ampla e sensível na literatura, os estudos são selecionados por meio de um processo sistematizado, transparente e em duplicata. Os estudos incluídos são avaliados quanto a sua qualidade metodológica e risco de viés. Sínteses quantitativas (meta-análises) ou narrativas são conduzidas, a depender de critérios preestabelecidos e da disponibilidade dos dados dos estudos primários para os desfechos de interesse.

Ao final da RS, é avaliada a confiança/certeza no conjunto das evidências identificadas para cada desfecho, considerando cinco critérios: a qualidade metodológica dos estudos incluídos, a variabilidade e a precisão dos resultados, se as evidências identificadas respondem de forma direta ou indireta à pergunta de investigação e se existe risco de viés de publicação.[2]

O relato da avaliação da certeza da evidência apresentada nas revisões seguiu as recomendações do Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group para a narrativa dos resultados. O GRADE desenvolveu

previamente um conjunto de frases informativas para interpretar os resultados de revisões sistemáticas e comunicá-las a pacientes, ao público e a profissionais de saúde, as quais foram traduzidas para o português.[3] Essas declarações narrativas são baseadas na estimativa pontual (*point estimate*) e no nível de certeza da evidência. Temos como exemplo:

- Alta certeza: *"a intervenção reduz/aumenta o desfecho";*
- Moderada certeza: *"a intervenção provavelmente reduz/aumenta o desfecho";*
- Baixa certeza: *"a intervenção pode (não) reduzir/aumentar o desfecho";*
- Muito baixa: *"a evidência sobre o efeito da intervenção no desfecho é muito incerta".*

A RS é considerada uma ferramenta essencial no processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema ou serviço de saúde. A avaliação de tecnologias consiste em um processo multidisciplinar que utiliza métodos explícitos para determinar o valor de uma tecnologia em saúde em diferentes pontos do seu ciclo de vida, considerando a perspectiva do sistema de saúde e de seus usuários. O propósito é informar a tomada de decisão para promover um sistema de saúde equânime, eficiente e de alta qualidade.[4]

A RS apresentada neste documento avalia os efeitos de uma intervenção para uma condição de saúde a fim de informar a tomada de decisão por meio de evidências científicas. Os resultados, em alguns casos, podem indicar que as evidências disponíveis são insuficientes em termos de quantidade ou qualidade, e sugerir que estudos adicionais sejam planejados e desenvolvidos. Esta RS fornece, assim, embasamento técnico para a decisão, que deve também considerar aspectos socioculturais, econômicos, acessibilidade e equidade.

Portanto, as conclusões de uma RS não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando especificidades da população, dos serviços e dos sistemas de saúde, e assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição de saúde.

## SUMÁRIO

**CONTEXTO** 3

**SUMÁRIO** 5

**LISTA DE FIGURAS** 8

**LISTA DE QUADROS** 10

**1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL** 12

**2. RESUMO EXECUTIVO** 16

**3. OBJETIVO** 18

**4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO** 18

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde 18

4.2 Tratamento atual para a condição de saúde 20

**5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA** 22

5.1 Descrição técnica 22

5.2 Tecnologias comparadoras disponíveis no SUS (saúde pública e saúde suplementar) 23

5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação às tecnologias disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar) 24

5.4 Custos da tecnologia avaliada e das tecnologias atualmente disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar) 24

**6. MÉTODOS** 25

6.1 Pergunta estruturada 26

6.2 Critérios de elegibilidade 27

6.3 Desfechos de interesse 27

6.4 Busca por estudos 29

6.5 Seleção dos estudos 29

6.6 Extração de dados 30

6.7 Avaliação do risco de viés do estudo incluído 30

6.8 Unidade de análise 30

6.9 Apresentação dos estudos 30

6.10 Medidas do efeito do tratamento e análise de dados 31

6.11 Investigação da heterogeneidade 31

6.12 Análises adicionais 31

6.13 Investigação de viés de publicação 31
6.14 Dados faltantes 32
6.15 Avaliação da certeza da evidência 32
**7. RESULTADOS** **32**
7.1 Resultados da busca 32
7.2 Características do estudo incluído 33
7.3 Risco de viés do estudo incluído 35
7.4 Resultado do estudo incluído e avaliação da certeza da evidência 36
**8. DISCUSSÃO** **42**
**9. CONCLUSÕES** **43**
**REFERÊNCIAS** **45**
**ANEXOS** **49**

## LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIAÇÕES, SINÔNIMOS E SIGLAS

| | |
|---|---|
| **ALT** | Alanina aminotransferase |
| **AST** | Aspartato aminotransferase |
| **AMSTAR-2** | A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 |
| **ANS** | Agência Nacional de Saúde Suplementar |
| **Anvisa** | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| **BVS** | Biblioteca Virtual em Saúde |
| **CDA-AMC** | Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada |
| **CHQ** | Child Health Questionnaire |
| **CENTRAL** | Cochrane Controlled Register of Trials |
| **Chi²** | Qui-quadrado |
| **CMED** | Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos |
| **CNIL** | Commission nationale de l'informatique et des libertés |
| **Conitec** | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde |
| **DAEC** | Doença de armazenamento de éster de colesterol |
| **DANS** | Data archiving and networked services |
| **DM** | Diferença de Médias |
| **DMP** | Diferença de Médias Padronizada |
| **DNA** | Ácido desoxirribonucleico |
| **DP** | Desvio Padrão |
| **ECR** | Ensaio Clínico Randomizado |
| **EMA** | European Medicines Agency |
| **EMBASE** | Excerpta Medica dataBASE |
| **FDA** | U.S. Food and Drug Administration |
| **GGT** | Gama-glutamiltransferase |
| **GRADE** | Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations |
| **HDL** | High-density lipoprotein |
| **HLH** | Linfo-histiocitose hemofagocítica |
| **$I^2$** | I-quadrado (teste de verificação da extensão da inconsistência) |
| **IC** | Intervalo de Confiança |
| **ICMS** | Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços |

| | |
|---|---|
| **IV** | Intravenoso |
| **LAL** | Lipase Ácida Lisossomal |
| **LAL-1-NH01** | *Lysosomal Acid Lipase - 1 - Natural History 01,* código interno do estudo patrocinado pela Alexion Pharmaceuticals |
| **LDL** | Low-density lipoprotein |
| **LILACS** | Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde |
| **LIPA** | Gene responsável pela produção da lipase ácida lisossomal |
| **MEDLINE** | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online |
| **n** | Número de participantes |
| **NICE** | National Institute for Health and Care Excellence |
| **OMS** | Organização Mundial da Saúde |
| **OPME** | Órteses, Próteses e Materiais Especiais |
| **OR** | *Odds Ratio* |
| **PCDT** | Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas |
| **PedsQL** | Pediatric Quality of Life Inventory |
| **PICOS** | Acrônimo para população, intervenção, comparador, *outcomes* (desfechos), *study design* (tipo de estudo) |
| **PROSPERO** | International Prospective Register of Systematic Reviews |
| **PRISMA** | Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses |
| **RevMan** | Review Manager (*software*) |
| **RhLAL** | Lipase ácida lisossomal humana recombinante, do inglês *recombinant human lysosomal acid lipase* |
| **RoB** | *Risk of Bias* |
| **ROBINS-I** | Risk of Bias in non-Randomized Studies of Interventions |
| **RR** | Risco Relativo |
| **RS** | Revisão Sistemática |
| **SNDS** | Sistema Nacional de Dados em Saúde |
| **SIGTAP** | Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPME) do SUS |
| **SUS** | Sistema Único de Saúde |
| **TCM** | Triglicerídeos de cadeia média |
| **WHO-ICTRP** | World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform |

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção dos estudos **33**

**Figura 2.** Comparação entre alfassebelipase e nenhum tratamento ativo para deficiência de LAL de início precoce. Desfecho: mortalidade **36**

**Figura 3.** Comparação entre alfassebelipase e nenhum tratamento ativo para deficiência de LAL de início precoce. Desfecho: tempo de hospitalização em dias **37**

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1.** Descrição dos registros ativos da alfassebelipase na Anvisa **22**

**Quadro 2.** Custo das tecnologias disponíveis no SUS para deficiência de LAL **25**

**Quadro 3.** Pergunta estruturada, acrônimo PICOS **26**

**Quadro 4.** Características do estudo de coorte retrospectivo incluído **34**

**Quadro 5.** Risco de viés do estudo coorte retrospectivo incluído (ROBINS-I 2.0) **35**

**Quadro 6.** Avaliação da certeza no conjunto das evidências (GRADE). Comparação: alfassebelipase versus nenhum tratamento ativo **39**

## LISTA DE ANEXOS

**ANEXO I.** Ferramentas para mensuração dos desfechos de interesse **49**

**ANEXO II.** Estratégias de buscas para as bases ou repositórios eletrônicos (18/06/2026) **50**

**ANEXO III.** Estudos excluídos por leitura de texto completo e justificativas para exclusão (n=27) **51**

**ANEXO IV.** Risco de viés do estudo de coorte retrospectivo incluído (ROBINS-I 2.0) **54**

**ANEXO V.** Resultados do estudo de coorte retrospectivo incluído **72**

**ANEXO VI.** Informações sobre os estudos clínicos de fase 2 de braço único excluídos **74**

## 1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

**Pergunta de investigação**

Quais são os efeitos (coisas boas e ruins) do medicamento alfassebelipase para tratar pessoas com deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL) de início precoce (conhecida como doença de Wolman)? Em outras palavras, a pergunta busca saber se a alfassebelipase ajuda os bebês a viverem por mais tempo, crescerem e ganharem peso de forma adequada, se melhora o funcionamento do fígado, e se há algum risco ou efeito negativo ao usá-lo.

**Mensagens-chave**

Os benefícios e riscos da alfassebelipase ainda não estão claros e ainda não se sabe se ela pode ajudar bebês com doença de Wolman e se causa efeitos negativos.

O estudo identificado por esta revisão incluiu poucos bebês participantes e não avaliou os efeitos da alfassebelipase sobre o funcionamento do fígado, ganho de peso, crescimento, qualidade de vida do bebê, e nem se há mais risco de efeitos colaterais ao usá-la.

**O que é a deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL) de início precoce (doença de Wolman)?**

A doença de Wolman é uma doença genética rara e grave que afeta o funcionamento equilibrado do organismo de bebês com até 2 anos de idade. Ela é causada por uma alteração no gene *LIPA*, que faz com que os bebês nasçam sem a lipase ácida lisossomal. Esta molécula ajuda o organismo a quebrar as gorduras dos alimentos. Quando o bebê não tem esta molécula, pode haver aumento das gorduras no sangue, como colesterol e triglicerídeos, que acabam sendo acumuladas nos órgãos e nas células.

O fígado, o intestino delgado, as glândulas suprarrenais (que ficam acima dos rins) e o cérebro são os órgãos mais afetados em bebês com doença de Wolman. Os principais sinais da doença incluem vômitos, diarreia gordurosa, aumento no tamanho do abdômen, problemas de ganho de peso e problemas de crescimento. A doença evolui rapidamente, e pode provocar problemas graves como desnutrição e até mesmo morte, se não for tratada.

**Como a doença de Wolman é tratada?**

O tratamento da deficiência de LAL de início precoce inclui:

- dietas com pouca gordura e acompanhamento nutricional especializado
- uso de medicamentos para controlar os sinais e sintomas da doença
- alimentação por sonda (alimento ofertado por meio de um tubo que entra pelo nariz, pela boca ou diretamente pelo estômago) ou dieta parenteral (uma combinação de vitaminas e minerais que são aplicados diretamente na veia do bebê)
- acompanhamento por diferentes profissionais da saúde: médicos especialistas em genética, neurologia, oftalmologia; fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, nutricionistas e psicólogos

**O que é a alfassebelipase?**

A alfassebelipase é um medicamento indicado para tratar a doença de Wolman. A alfassebelipase quebra as gorduras que são ingeridas pela alimentação do bebê, permitindo a diminuição da gordura acumulada nos órgãos.

A Anvisa (agência Brasileira que regulamenta a comercialização de medicamentos no Brasil) aprovou a comercialização da alfassebelipase para o tratamento da doença de Wolman. O medicamento não está disponível no SUS e não está incluído no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), órgão responsável pelos planos de saúde no Brasil.

**Objetivo da revisão sistemática**

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar como a alfassebelipase funciona no tratamento da doença de Wolman, avaliando se este medicamento:

- reduz o risco de morte;
- melhora o crescimento e ganho de peso;
- diminui os problemas no fígado;
- reduz a necessidade de dieta por sonda ou intravenosa (diretamente na veia);
- tem efeito na qualidade de vida;
- reduz o número de internações;

- aumenta o risco de efeitos colaterais (reações ou sintomas indesejados que podem acontecer quando alguém toma um remédio, faz um tratamento ou usa alguma substância).

**O que esta revisão sistemática fez?**

Esta revisão sistemática reuniu as melhores informações científicas disponíveis para investigar os efeitos da alfassebelipase, comparada a um placebo ou a outro tratamento, em bebês com doença de Wolman. Placebo é uma substância ou tratamento que não contém ingredientes ativos ou efeitos reais, mas, durante o estudo, é dado a uma pessoa como se fosse um medicamento ou terapia verdadeira)

Os pesquisadores avaliaram a qualidade dos estudos incluídos e o quanto é possível confiar nos resultados encontrados.

**O que foi identificado?**

Um estudo foi identificado e avaliou o efeito da alfassebelipase em bebês com doença de Wolman. Os pesquisadores deste estudo observaram e acompanharam dois grupos de bebês: um grupo estava recebendo alfassebelipase, e o outro não estava recebendo alfassebelipase.

Os resultados desse estudo mostraram que ainda não é possível saber os efeitos da alfassebelipase no risco de morte e de internação dos bebês.

O estudo não avaliou se a alfassebelipase reduz a necessidade de dieta por sonda ou na veia, se melhora o crescimento e o ganho de peso, se reduz os problemas no fígado, se melhora a qualidade de vida e se pode aumentar o risco de efeitos colaterais nos bebês participantes.

**Quais são as limitações?**

O estudo analisado tem algumas falhas que afetam a confiança dos seus resultados. As principais limitações são:

- número pequeno de participantes;

- falhas metodológicas que aumentam o risco de desvio do resultado da verdade;
- falta de informações sobre resultados importantes, como a necessidade de suporte nutricional, o estado nutricional, o crescimento, a qualidade de vida dos bebês e famílias e efeitos colaterais.

**O quão atualizadas estão estas evidências?**

As evidências estão atualizadas até 18 de junho de 2026.

***As conclusões de revisões sistemáticas não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando especificidades da população, dos serviços e dos sistemas de saúde, para assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição específica.***

## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Título/pergunta:** qual é a eficácia e a segurança da alfassebelipase para o tratamento da deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL) de início precoce (doença de Wolman)?

**Contextualização sobre a condição:** a deficiência de LAL de início precoce é a forma mais grave e rapidamente progressiva da deficiência de LAL. Caracteriza-se pela atividade enzimática muito reduzida ou ausente, levando ao acúmulo de ésteres de colesterol e triglicerídeos em múltiplos órgãos. Os sintomas iniciam-se nas primeiras semanas de vida, incluindo falha no crescimento, hepatoesplenomegalia maciça, vômitos, diarreia e calcificações adrenais. Sem tratamento específico, a doença é fatal nos primeiros 6 meses de vida. Esta é uma condição ultra rara, com prevalência estimada de aproximadamente 1 caso por 350.000 nascidos vivos.

**Caracterização da tecnologia:** a alfassebelipase é uma LAL humana recombinante produzida por tecnologia de DNA recombinante em claras de ovos de galinhas geneticamente modificadas. Ela atua como terapia de reposição enzimática, ligando-se a receptores na superfície celular, sendo internalizada nos lisossomos e catalisando a hidrólise de ésteres de colesterol e triglicerídeos.

**Comparadores:** cuidados de suporte, como dieta com baixo teor de gorduras, suplementação nutricional e administração de dieta enteral ou parenteral. Em casos específicos, podem ser realizadas transfusões sanguíneas, transplante de células-tronco hematopoéticas (associado a altas taxas de mortalidade) e transplante hepático.

**Avaliações prévias da tecnologia:** a alfassebelipase recebeu aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento da deficiência de LAL em pessoass de todas as idades. O Food and Drug Administration (FDA) e a European Agency of Medicines (EMA) também aprovaram a comercialização da alfassebelipase para esta mesma indicação. O Canadá (CDA-AMC) e o Reino Unido (NICE) recomendaram o reembolso da alfassebelipase para o tratamento da deficiência de LAL. O medicamento não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) ou pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), conforme consulta realizada em 3 de setembro de 2026.

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** buscas estruturadas foram conduzidas em 18 de junho de 2026, nas bases de dados CENTRAL, Embase, LILACS e MEDLINE.

Buscas manuais foram realizadas nas listas de referências de estudos relevantes, na literatura cinzenta e em bases de registros de protocolos de estudos clínicos. O risco de viés do estudo de coorte retrospectivo foi avaliado utilizando a ferramenta ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions). A certeza da evidência para cada desfecho foi avaliada utilizando a abordagem Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

**Estudos incluídos:** foi incluído um estudo de coorte retrospectivo com 17 participantes (n=17).

**Resultados**:

- mortalidade em 12 meses (Risco Relativo [RR] 0,10; IC 95% 0,01 a 1,74; 1 estudo de coorte retrospectivo; n=17; certeza da evidência muito baixa).
- tempo de admissão hospitalar em dias (Diferença de Médias [DM] 2,71; IC 95% -11,16 a 5,76; 1 estudo de coorte retrospectivo; n=17; certeza da evidência muito baixa).

O estudo incluído não avaliou os efeitos da alfassebelipase na necessidade de suporte nutricional, no estado nutricional e no *status* de crescimento, nos marcadores de lesão hepática, na qualidade de vida e no risco de quaisquer eventos adversos. O estudo relatou resultados de eventos adversos graves de forma agregada entre os grupos (alfassebelipase e nenhum tratamento), portanto, não foi possível avaliar este desfecho.

**Conclusão:** os efeitos da alfassebelipase na mortalidade e na hospitalização são incertos (certeza da evidência muito baixa). Os desfechos de necessidade de eventos adversos graves, suporte nutricional, estado nutricional e *status* de crescimento, marcadores de lesão hepática, qualidade de vida e risco de quaisquer eventos adversos não foram avaliados pelo estudo incluído. O estudo relatou resultados de eventos adversos graves de forma agregada entre os grupos (alfassebelipase e nenhum tratamento), portanto, não foi possível avaliar este desfecho.

Ensaios clínicos randomizados futuros poderão aprofundar a compreensão sobre a eficácia e a segurança dessa intervenção e subsidiar decisões sobre o uso da alfassebelipase na linha de cuidado de pessoas com deficiência de LAL de início precoce.

## 3. OBJETIVO

Identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança da alfassebelipase para o tratamento de pessoas com deficiência de LAL de início precoce.

## 4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

*4.1.1 Definição*

A deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL) compreende um espectro clínico de doença autossômica recessiva causado por variantes patogênicas no gene *LIPA*. Tradicionalmente, a condição é classificada em duas formas clínicas principais: a deficiência de LAL de início precoce, anteriormente denominada doença de Wolman, que representa a forma mais grave da doença, e a deficiência de LAL de início tardio, anteriormente conhecida como doença de armazenamento de ésteres de colesterol (DAEC).[4,5]

*4.1.2 Aspectos epidemiológicos*

A deficiência de LAL de início precoce é considerada uma doença ultrarrara.[5,6] A prevalência estimada é de aproximadamente um caso para cada 350.000 nascidos vivos; entretanto, essa estimativa pode estar subestimada em razão da baixa suspeição clínica, da variabilidade das manifestações clínicas e da possibilidade de subdiagnóstico.[5,6] Até o momento, não há dados de prevalência específicos para o Brasil na literatura. Um estudo transversal realizado na Universidade Federal de São Paulo analisou registros clínicos de 18 participantes pediátricos entre 2017 e 2019; foi observado que cinco participantes (28%) atendiam a todos os critérios para diagnóstico de deficiência de LAL.[4]

Os lactentes diagnosticados com deficiência de LAL apresentam taxa de mortalidade de quase 100% até os 12 meses de idade, com idade mediana ao falecer de 3,7 meses (variando de 1,4 a 46,3 meses) quando não tratados. Um estudo de história natural (LAL-1-NH01) avaliou 35 pacientes não tratados diagnosticados antes dos 2 anos de idade entre 1985 e 2011, registrando mediana de sobrevida de 3,7 meses.[6] Quando analisado o subgrupo de 21

lactentes que apresentaram falha de crescimento nos primeiros 6 meses de vida, observou-se que nenhum deles sobreviveu além dos 8 meses de idade.[5]

### *4.1.3 Quadro clínico*

O início dos sintomas da deficiência de LAL de início precoce ocorre tipicamente nas primeiras semanas de vida, frequentemente antes do primeiro mês. As manifestações clínicas são graves e rapidamente progressivas, com predomínio de distúrbios digestivos caracterizados por má absorção, esteatorreia, vômitos e diarreia, culminando em desnutrição grave e falha no crescimento. Observa-se distensão abdominal persistente associada a hepatoesplenomegalia maciça. A presença de calcificações adrenais à radiografia abdominal, ultrassonografia ou tomografia computadorizada é altamente sugestiva do diagnóstico, embora sua ausência não o exclua, particularmente nos estágios iniciais da doença.[5]

A deficiência da LAL promove o acúmulo progressivo de ésteres de colesterol e triglicerídeos nos lisossomos de diversos órgãos. No fígado, esse processo resulta em esteatose, aumento das transaminases, fibrose progressiva, cirrose e insuficiência hepática. No baço, pode causar esplenomegalia, anemia e trombocitopenia. O acometimento intestinal compromete a absorção de nutrientes, contribuindo para a falha no crescimento e para a desnutrição observadas nesses lactentes.[5]

### *4.1.4 Fatores causais*

A deficiência de LAL de início precoce é causada por variantes patogênicas bialélicas no gene *LIPA*, localizado no cromossomo 10q23.2-q23.3, responsável pela codificação da enzima LAL. Foram descritas mais de 100 variantes patogênicas neste gene, incluindo variantes *missense*, *nonsense*, *frameshift* e de *splice*, que resultam em redução acentuada ou ausência da atividade enzimática.[5,6]

### *4.1.5 Diagnóstico e classificação*

O diagnóstico da deficiência de LAL de início precoce requer a integração de dados clínicos, laboratoriais e de imagem. A suspeita clínica é suscitada em lactentes que apresentam falha no crescimento, hepatoesplenomegalia, vômitos, diarreia e calcificações adrenais à radiografia abdominal.[5,7]

A confirmação diagnóstica pode ser realizada pela demonstração de atividade acentuadamente reduzida ou ausente da LAL em amostras de sangue seco em papel-filtro (*dried blood spot*), leucócitos do sangue periférico ou fibroblastos cultivados. O teste em sangue seco é considerado um método rápido, confiável e amplamente utilizado para o diagnóstico laboratorial da deficiência de LAL. A atividade enzimática é determinada por meio de substrato específico na presença do inibidor Lalistat-2, que permite diferenciar a atividade da LAL da atividade de outras lipases.[5,7]

A análise molecular do gene *LIPA* é realizada para identificação das variantes patogênicas responsáveis pela doença. Mais de 100 variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas foram descritas na literatura, das quais aproximadamente 25% estão associadas ao fenótipo de início precoce. Quando variantes patogênicas estão localizadas em regiões intrônicas ou reguladoras do gene, métodos adicionais, como sequenciamento do transcriptoma ou do genoma completo, podem ser necessários para o diagnóstico molecular.[5,6]

Exames de imagem complementam a investigação diagnóstica. A radiografia abdominal, a ultrassonografia e a tomografia computadorizada podem evidenciar calcificações adrenais, hepatomegalia, esplenomegalia e sinais de hipertensão portal. A ressonância magnética constitui o padrão-ouro para quantificação da gordura hepática, embora o ultrassom hepático possa ser considerado em lactentes e crianças para evitar sedação.[5,8]

Embora invasiva e atualmente substituída por métodos não invasivos em muitos contextos, a biópsia hepática pode ser útil no diagnóstico diferencial. À histopatologia, observa-se acúmulo de ésteres de colesterol e triglicerídeos nos lisossomos de hepatócitos e células de Kupffer, resultando em aumento difuso do volume dos hepatócitos, esteatose microvesicular e balonização, com depósitos de lipídios em macrófagos portais, progredindo para fibrose e cirrose micronodular. A presença de cristais birrefringentes de ésteres de colesterol à luz polarizada é considerada patognomônica, desaparecendo com o aquecimento da amostra a 50–60 °C e reaparecendo após o resfriamento.[5-7]

### 4.2 Tratamento atual para a condição de saúde

O tratamento da deficiência de LAL de início precoce é multidisciplinar e combina terapia de reposição enzimática, suporte nutricional intensivo e manejo das complicações clínicas. O objetivo do tratamento é prolongar a sobrevida, melhorar o crescimento e o estado nutricional, preservar a função hepática e reduzir as complicações decorrentes da doença.[5]

*4.2.1 Tratamento farmacológico*

Atualmente, o tratamento da deficiência de LAL de início precoce restringe-se a medidas de suporte clínico, que inclui transfusões de hemocomponentes e suporte nutricional.[5] Ao contrário do que se observa na forma tardia da deficiência de LAL, os agentes hipolipemiantes, como estatinas, não possuem indicação estabelecida nesse contexto. Esse fato decorre do perfil lipídico atípico observado nesses lactentes, caracterizado por níveis frequentemente reduzidos de colesterol LDL e HDL, secundários à má absorção intestinal e ao estado nutricional gravemente comprometido.[5]

O tratamento pode incluir o controle de sintomas ou complicações; etoposídeo, dexametasona e ciclosporina, por exemplo, podem ser indicados para o tratamento da hemofagocitose secundária à linfohistiocitose, complicação possível em bebês com deficiência de LAL. [5,10]

*4.2.2 Tratamento não farmacológico*

O manejo nutricional constitui componente essencial do tratamento da deficiência de LAL de início precoce, particularmente na fase inicial. Ao diagnóstico, observa-se lesão intestinal na maioria dos casos, devido ao acúmulo lipídico na lâmina própria. Esta lesão causa má absorção e falha grave de crescimento. Como consequência da lesão intestinal, a maioria dos lactentes desenvolve intolerância proteica, tolerando apenas fórmulas elementares (à base de aminoácidos livres).[5]

A fórmula mais adequada para estes pacientes consiste, quase sempre, em fórmula elemental modular personalizada com baixo teor lipídico. Esta formulação deve conter quantidade de gordura mínima, sendo baseada em aminoácidos e monossacarídeos. Nesta dieta hipolipídica, assegura-se a ingestão recomendada de ácidos graxos essenciais e ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, utilizando triglicerídeos de cadeia média (até 1 g/kg/dia) como fonte energética. Os pacientes afetados apresentam necessidade proteica aumentada em virtude das perdas digestivas, devendo-se fornecer ingestão mínima de proteína de 4 g/kg/dia na forma de aminoácidos livres.[5]

A maioria dos lactentes com deficiência de LAL de início precoce necessita de período de nutrição parenteral associada à alimentação enteral modular até que os sintomas gastrointestinais diminuam e a alimentação enteral total possa ser instituída. A nutrição parenteral deve ser hipolipídica (≤ 1 g de lipídio/kg/dia), utilizando fonte lipídica contendo

triglicerídeos de cadeia média, com alto teor proteico (4 g/kg/dia) e glicose (12 a 25 g/kg/dia) para garantir aporte calórico suficiente à superação do estado de desnutrição. Na maioria dos casos, o estabelecimento da alimentação enteral total pode demandar de um a seis meses a partir do início da terapia de reposição enzimática.[5,10]

## 5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

### 5.1 Descrição técnica

A alfassebelipase é uma LAL recombinante (rhLAL), que é absorvida pelos lisossomos de hepatócitos e macrófagos, onde posteriormente poderá hidrolisar ésteres de colesterol e triglicerídeos (substratos específicos da deficiência de LAL de início precoce).[10]

Conforme busca realizada em 3 de setembro de 2026, a alfassebelipase foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA)[11] e pela European Medicines Agency (EMA)[12], em 2015, para tratamento da deficiência de LAL em pessoas de qualquer idade diagnosticadas com a doença. O medicamento foi aprovado por ambas as agências na apresentação de solução diluível para infusão de 2mg/mL.

No Brasil a alfassebelipase possui registro ativo na Anvisa, nome comercial Kanuma®, com indicação para a terapia de reposição enzimática prolongada em pessoas de todas as idades com deficiência de LAL (conforme busca realizada em 3 de setembro de 2026).[13]

O **Quadro 1** apresenta as informações do registro ativo na Anvisa do medicamento em que a alfassebelipase é o princípio ativo.

**Quadro 1.** Descrição dos registros ativos da alfassebelipase na Anvisa

| Nome do produto | Categoria do registro | Número do registro | Data do registro/ vencimento | Apresentação | Detentor do registro |
|---|---|---|---|---|---|
| Kanuma® | Registro de medicamento novo | 11618030300 14 | Registro: 19/08/2024<br><br>Vencimento: 10/2027 | Solução diluível para infusão, 2 mg/mL, frasco-ampola transparente com 10 mL | AstraZeneca do Brasil ltdA |

*Fonte: sítio eletrônico Consultas Anvisa. Consulta realizada em 3 setembro de 2026.*[13]

*Disponibilidade no SUS*

A alfassebelipase não está disponível no SUS para tratamento da deficiência de LAL de início precoce.

*Disponibilidade na saúde suplementar*

A alfassebelipase não está incluída no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para o tratamento da deficiência de LAL de início precoce.

*Segurança da tecnologia*

Conforme bula, os eventos adversos frequentemente observados da alfassebelipase para lactentes incluem a hipersensibilidade e a reação anafilática, edema palpebral, taquicardia, dificuldade respiratória, diarreia e vômitos, erupção cutânea, hipertermia e pirexia, aumento da temperatura corporal, da pressão arterial, da frequência cardíaca e da frequência respiratória, diminuição da saturação de oxigênio, e anticorpo específico ao medicamento. Foram relatados casos muito raros de leucoencefalopatia multifocal progressiva.[12]

As contraindicações em bula referem-se a pessoas com hipersensibilidade à alfassebelipase, ao ovo ou aos componentes da fórmula.[13]

## 5.2 Tecnologias comparadoras disponíveis no SUS (saúde pública e saúde suplementar)

Atualmente, não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) disponível no SUS para o tratamento da deficiência de LAL. Também não foi localizada nenhuma tecnologia em avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) para o tratamento dessa condição clínica (em busca realizada no dia 3 de setembro de 2026 no portal de recomendações da Conitec).[14] Para a saúde suplementar, também não há medicamento específico previsto para essa indicação, conforme busca realizada no dia 3 de setembro de 2026 no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.[15]

Está disponível no SUS o cuidado de suporte nutricional intensivo, composto de nutrição parenteral associada ou não à dieta enteral pobre em lipídeos. Não há outros comparadores com aprovação regulatória para essa indicação específica.

### 5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação às tecnologias disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar)

O manejo nutricional é recomendado como cuidado usual na deficiência de LAL de início precoce, e tem como principal objetivo a redução da oferta de substratos lipídicos que leva à deposição de gordura nos tecidos, células e lisossomos. Adicionalmente, o suporte nutricional contribui para a manutenção do estado nutricional dos lactentes e para a recuperação da mucosa intestinal afetada pela doença.[5]

Apesar de ser uma intervenção essencial no tratamento da deficiência de LAL de início precoce, o suporte nutricional não é capaz de atuar na normalização da atividade da LAL. Dessa forma, o suporte nutricional, quando utilizado como única estratégia terapêutica, apresenta restrições quanto à capacidade de modificar a história natural da doença, especialmente em casos graves.[5]

### 5.4 Custos da tecnologia avaliada e das tecnologias atualmente disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar)

De acordo com a lista de preços de medicamentos regulados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando preço de fábrica e o Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 18%, o preço da ampola da alfassebelipase contendo 10 mL de solução para diluição para infusão, na concentração de 2 mg/mL cada é de R$ 40.456,64 (consulta realizada no dia 3 de setembro de 2026).[16]

Como pontuado anteriormente, não há comparadores disponíveis no SUS para o tratamento da deficiência de LAL de início precoce. Suporte nutricional é indicado para o controle lipídico e manejo dos sintomas gastrointestinais, e é composto por nutrição parenteral e enteral. Os custos do suporte nutricional via nutrição parenteral e enteral estão apresentados no **Quadro 2**, conforme disposto no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPME) do SUS (SIGTAP), em consulta realizada no dia 3 de setembro de 2026.[17]

**Quadro 2.** Custo das tecnologias disponíveis no SUS para deficiência de LAL

| Tecnologia | Indicação | Custo (em reais) |
|---|---|---|
| **Procedimento** | | |
| Nutrição enteral em neonatologia (fórmula nutricional completa, administrada através de sondas nasoentérica, nasogástrica, de jejunostomia ou de gastrostomia) | Idade mínima: 0 meses<br>Idade máxima: 1 mês<br><br>Quantidade máxima: 30 | Serviço hospitalar: R$ 18,00 |
| Nutrição enteral em pediatria (fórmula nutricional completa, administrada através de sondas nasoentérica, nasogástrica, de jejunostomia ou de gastrostomia) | Idade mínima: 1 mês<br>Idade máxima: 12 anos<br><br>Quantidade máxima: 90 | Serviço hospitalar: R$ 18,00 |
| Nutrição parenteral em pediatria (administrada por via intravenosa, sendo uma solução ou emulsão composta obrigatoriamente por aminoácidos, carboidratos, vitaminas e minerais, com ou sem administração diária de lipídios, para suprir as necessidades metabólicas e nutricionais de pacientes impossibilitados de alcançá-la por via oral ou enteral) | Idade mínima: 0 meses<br>Idade máxima: 1 mês<br><br>Quantidade máxima: 30 | Serviço hospitalar: R$ 30,00 |
| Nutrição parenteral em neonatologia (administrada por via intravenosa, sendo uma solução ou emulsão composta obrigatoriamente por aminoácidos, carboidratos, vitaminas e minerais, com ou sem administração diária de lipídios, para suprir as necessidades metabólicas e nutricionais de pacientes impossibilitados de alcançá-la por via oral ou enteral) | Idade mínima: 1 meses<br>Idade máxima: 12 anos<br><br>Quantidade máxima: 90 | Serviço hospitalar: R$ 45,00 |

*Fonte: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Consulta realizada em 3 de setembro de 2026.*[17]

## 6. MÉTODOS

Essa revisão sistemática foi desenvolvida seguindo as recomendações metodológicas do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[1], e as recomendações de relato do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).[18] O protocolo da revisão foi submetido prospectivamente na base de registro International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (CRD420261419764, disponível

em https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420261419764). O protocolo completo está disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/df77c2fcd780b310c0e98cd4c61ed3e4.pdf.

### 6.1 Pergunta estruturada

Qual é a eficácia e a segurança da alfassebelipase para o tratamento de pessoas com deficiência de LAL de início precoce (doença de Wolman) ?

A pergunta pode ser melhor compreendida quando estruturada no formato PICOS, acrônimo para população ou problema, intervenção, comparador, o*utcomes* (desfechos) e *study design* (tipo de estudo), de acordo com o exposto no **Quadro 3.**

**Quadro 3.** Pergunta estruturada, acrônimo PICOS

| | |
|---|---|
| **P (população)** | Pessoas com diagnóstico de deficiência de LAL de início precoce (doença de Wolman). |
| **I (intervenção)** | Alfassebelipase, em qualquer dose, qualquer esquema de administração e qualquer período de seguimento. |
| **C (comparador(es))** | Placebo com ou sem cuidados de suporte concomitantes, incluindo intervenções nutricionais especializadas (orais, enterais ou parenterais), e manejo farmacológico concomitante de reações relacionadas à infusão; ou tratamento sintomático isolado. |
| **O (desfechos – *outcomes*)** | **Desfechos primários**<br>● Mortalidade<br>● Hospitalização<br>● Eventos adversos graves<br>**Desfechos secundários**<br>● Marcadores de lesão hepática<br>● Necessidade de suporte nutricional<br>● Crescimento e estado nutricional<br>● Qualidade de vida<br>● Quaisquer eventos adversos |
| **S (tipo de estudo – *study design*)** | Ensaios clínicos randomizados foram priorizados. Na ausência destes, ensaios clínicos comparativos quasi-randomizados ou não randomizados foram considerados; na ausência destes, estudos observacionais longitudinais comparativos (estudos de coorte prospectivo ou retrospectivo e estudos caso-controle) foram considerados; na ausência destes, estudos clínicos de fase 1 |

| | |
|---|---|
| | ou 2 sem comparador ou coortes observacionais sem comparador seriam considerados. |

*PICOS, acrônimo para população, intervenção, comparador, outcomes (desfechos), study design (tipo de estudo).*

## 6.2 Critérios de elegibilidade

- **Participantes**: pessoas com diagnóstico de deficiência de LAL de início precoce (doença de Wolman), conforme critérios adotados pelos autores dos estudos primários incluídos.
- **Intervenção:** alfassebelipase, em qualquer dose, qualquer esquema de administração e qualquer período de seguimento. A combinação da intervenção com qualquer outra co-intervenção seria considerada apenas se a mesma co-intervenção também fosse administrada no grupo comparador.
- **Comparador (es):** placebo com ou sem cuidado de suporte concomitante, incluindo intervenções nutricionais especializadas (oral, enteral ou parenteral) e manejo farmacológico de reações pós-infusão; ou tratamento sintomático isolado. A combinação foi considerada somente nos casos em que a mesma co-intervenção foi igualmente administrada ao grupo de intervenção.
- **Tipo de estudo incluído:** ensaios clínicos randomizados foram priorizados. Na ausência destes, ensaios clínicos comparativos quasi-randomizados ou não randomizados foram considerados; na ausência destes, estudos observacionais longitudinais comparativos (estudos de coorte prospectivo ou retrospectivo e estudos caso-controle) foram considerados; na ausência destes, estudos clínicos de fase 1 ou 2 sem comparador ou coortes observacionais sem comparador seriam considerados.

## 6.3 Desfechos de interesse

*Desfechos primários*

1. Mortalidade, avaliada pela frequência de participantes que faleceram durante o seguimento, com base nos eventos de morte reportados.

2. Hospitalização, avaliada pela frequência de participantes hospitalizados e/ou pela frequência média de hospitalização por participante e/ou duração da hospitalização.

3. Eventos adversos graves, avaliados pela frequência de participantes que apresentaram pelo menos um evento adverso grave. Conforme definido pela U.S. Food and Drug Administration (FDA)[11], eventos adversos graves são aqueles que, em qualquer dose, resultam em morte, representam risco de vida para o paciente, exigem hospitalização ou prolongam uma hospitalização já em curso, causam incapacidade ou deficiência permanente ou significativa, exigem intervenção para prevenir comprometimento ou dano permanente ou causam anomalia congênita ou malformação.

*Desfechos secundários*

1. Marcadores de lesão hepática, avaliados pelos níveis de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gamaglutamiltransferase (GGT) e bilirrubina total.

2. Necessidade de suporte nutricional, avaliada pelo uso de nutrição parenteral ou uso de longo prazo de nutrição enteral com fórmula à base de triglicerídeos de cadeia média (TCM), dieta restrita ou duração do suporte nutricional.

3. Estado nutricional e *status* de crescimento, avaliados por parâmetros antropométricos (como percentis e escores Z de peso para idade, comprimento/altura para idade, peso para comprimento, índice de massa corporal para idade e velocidade de crescimento), bem como pela ocorrência de falha no crescimento, definida por declínios nos parâmetros de crescimento, redução da velocidade de crescimento, falha em alcançar trajetórias de crescimento esperadas ou diagnóstico clínico relatado pelos autores do estudo.

4. Qualidade de vida, avaliada por qualquer ferramenta específica ou genérica validada, como, mas não limitado a, Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) ou Child Health Questionnaire (CHQ), utilizando versões de relato *proxy* pelos pais, incluindo qualidade de vida da família ou do cuidador.

5. Quaisquer eventos adversos, avaliados pela frequência de participantes com pelo menos um evento adverso.

De forma a auxiliar a compreensão desta revisão, as principais ferramentas utilizadas para avaliação da incapacidade e consideradas pelo estudo incluído estão apresentadas no **Anexo I**. A avaliação dos desfechos não está limitada às ferramentas apresentadas no Apêndice, mas os desfechos devem ter sido avaliados por meio de ferramentas ou métodos válidos para tal.

## 6.4 Busca por estudos

### 6.4.1 Busca eletrônica

Foi realizada uma busca ampla da literatura nas seguintes bases de dados ou repositórios eletrônicos:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, via Wiley).
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE, via Elsevier);
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Fontes adicionais foram consideradas para busca de estudos relevantes:

- Registros de protocolos de estudos clínicos: Clinicaltrials.gov e WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP).
- Literatura cinzenta: Data Archiving and Networked Services (DANS).
- Busca manual em listas de referências dos estudos relevantes.

### *6.4.2 Estratégias de busca*

Todas as buscas foram realizadas em 18 de junho de 2026, com estratégias sensíveis elaboradas a partir do vocabulário controlado de cada base, incluindo sinônimos, termos da árvore hierárquica e termos livres relacionados. Não foram aplicados filtros de data, idioma ou tipo de publicação (resumo ou texto completo). As estratégias de busca utilizadas em cada base de dados, bem como os respectivos números de resultados, estão apresentados no **Anexo II.**

## 6.5 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases por meio da plataforma Rayyan.[19] A primeira fase compreendeu a triagem de títulos e resumos das referências obtidas por meio das buscas. Na segunda fase, os textos completos das referências consideradas potencialmente elegíveis foram lidos para confirmar a elegibilidade. Ambas as fases foram conduzidas por dois revisores independentes. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. Os estudos excluídos após a segunda fase e as razões para a exclusão foram apresentados.

### 6.6 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes usando uma planilha padronizada no Microsoft Excel®, para extração das seguintes informações dos estudos incluídos:

a) Informações gerais: autor, ano de publicação, país, delineamento do estudo, fonte de financiamento e conflitos de interesses.
b) Participantes: número de participantes (n), idade média, sexo, gravidade da doença.
c) Intervenção/comparador: nome, posologia (dose, método de aplicação, frequência), número de participantes dos grupos intervenção e controle, e tempo de seguimento.
d) Desfechos: nome, definição, ferramenta de avaliação, estimativas de tamanho de efeito e suas medidas de confiança e variância, e o *time point* (momento) de avaliação.

### 6.7 Avaliação do risco de viés do estudo incluído

O risco de viés do estudo incluído foi avaliado por dois revisores independentes utilizando a ferramenta o ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions) versão 2.[20] As divergências foram resolvidas por consenso após consulta a um terceiro revisor.

### 6.8 Unidade de análise

A unidade de análise foi o participante individual dos estudos incluídos.

### 6.9 Apresentação dos estudos

As características do estudo incluído foram descritas de forma narrativa, incluindo o número de participantes, braços dos estudos, desfechos avaliados, tempo de seguimento e seus resultados.

### 6.10 Medidas do efeito do tratamento e análise de dados

Para variáveis dicotômicas foi utilizado risco relativo (RR) ou a razão de chances (*odds ratio* (OR), se nenhum ou poucos eventos) como medidas de estimativa de tamanho do efeito. Para variáveis contínuas foi utilizada a diferença de médias (DM) ou a diferença de médias padronizada (DMP, se desfechos medidos com ferramentas diferentes). Um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi considerado.[1]

Metanálises com modelo de efeitos randômicos usando o *software* Review Manager (RevMan 5.4) foram planejadas caso mais de um estudo fosse incluído e os estudos fossem clinicamente e metodologicamente homogêneos o suficiente para serem agrupados.

### 6.11 Investigação da heterogeneidade

Se fossem conduzidas metanálises, o teste $Chi^2$ seria utilizado para testar a presença de heterogeneidade estatística (inconsistência) e o $I^2$ seria utilizado para investigar a magnitude da inconsistência ($I^2 > 50\%$ indicando inconsistência significativa).[1]

### 6.12 Análises adicionais

Não foram planejadas análises adicionais.

### 6.13 Investigação de viés de publicação

A avaliação do viés de publicação teria sido realizada por meio da inspeção visual dos gráficos em funil, caso pelo menos 10 estudos fossem agrupados em uma metanálise.[1]

### 6.14 Dados faltantes

Os autores do estudo incluído foram contatados por e-mail para obter os dados ausentes e/ou incompletos relacionados aos desfechos eventos adversos graves (sepse) e quaisquer eventos adversos, separados por grupo comparador. No entanto, até a data da finalização desta revisão não houve retorno dos autores.

### 6.15 Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da certeza da evidência foi realizada por dois revisores de modo independente, por meio da abordagem Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).[2] A avaliação de cada desfecho considerou os seguintes critérios utilizados para estudos observacionais: risco de viés, imprecisão, inconsistência, evidências indiretas, viés de publicação, efeito de grande magnitude, potenciais fatores de confusão e gradiente de dose-resposta.[21,22] Os resultados e os julgamentos foram apresentados em uma tabela de resumo dos achados, seguindo o modelo da ferramenta GRADEpro (https://www.gradepro.org/). As divergências foram resolvidas por consenso após consulta a um terceiro revisor.

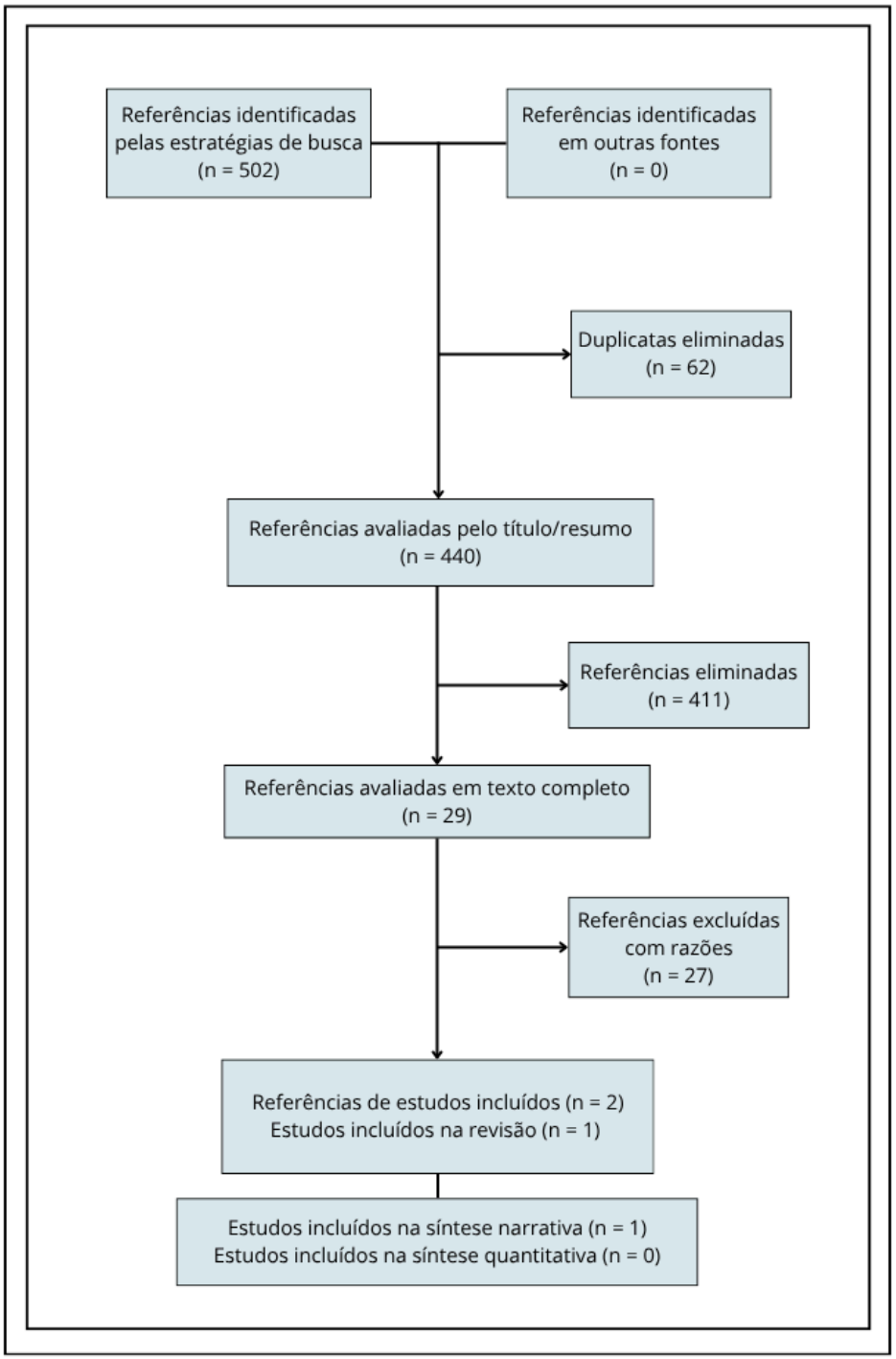
## 7. RESULTADOS

### 7.1 Resultados da busca

As buscas recuperaram 502 referências, das quais 62 duplicatas foram identificadas e, portanto, restaram 440 referências para serem analisadas pelo título e resumo. Destas, 411 foram eliminadas por não preencherem os critérios de elegibilidade e 29 referências foram classificadas como potencialmente elegíveis e avaliadas em texto completo. Após essa avaliação, 27 referências foram excluídas, com as respectivas razões registradas. Ao final, duas referências, relatando um estudo de coorte retrospectivo, foram incluídas nesta revisão sistemática.[23,24]

Os estudos excluídos e as justificativas para exclusão encontram-se no **Anexo III**. A **Figura 1** apresenta o fluxograma do processo de seleção dos estudos.

**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção dos estudos




## 7.2 Características do estudo incluído

O estudo de coorte retrospectivo[23,24] foi publicado em 2026 e utilizou dados do Sistema Nacional de Dados em Saúde (SNDS) da França.[23,24] O estudo incluiu 17 participantes com deficiência de LAL de início precoce e comparou participantes tratados com alfassebelipase (n = 10) com aqueles que não receberam nenhum tipo de tratamento (n = 7), com tempo de

acompanhamento de 14 anos. As principais características desse estudo estão apresentadas no **Quadro 4.**

**Quadro 4.** Características do estudo de coorte retrospectivo incluído

| **Estudo (Autor, ano)** | **Lacaille 2026**[23,24] |
|---|---|
| **Delineamento do estudo** | Coorte retrospectivo (registros do SNDS da França, com autorização do French Health Data Hub e da Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) |
| **Local / período** | França<br>Janeiro 2007 a dezembro de 2020 |
| **Participantes** | Diagnóstico de deficiência de LAL de início precoce. Os participantes tinham hepatomegalia, esplenomegalia e desnutrição ou falha no crescimento no início do estudo<br><br>n=17; 9 meninos, 8 meninas<br>Idade: < 2 anos (n=11); ≥ 2 e < 18 anos (n=6; devido ao possível atraso entre diagnóstico e registro dos dados) |
| **Tecnologia** | Alfassebelipase (n=10)<br>Esquema terapêutico e dose não relatados no estudo |
| **Comparador** | Nenhum tratamento (n=7) |
| **Desfechos e *time point* (momento) da avaliação** | • Mortalidade<br>• Frequência de hospitalizações: diárias, com duração ≥ 1 dia, domiciliares, e para acompanhamento e reabilitação<br>• Frequência de solicitações de atestados médicos (apenas para participantes > 18 e < 60 anos de idade)<br>• Sintomas, comorbidades e eventos clínicos, com base nos códigos CID-10 registrados como hospitalizações ou doenças de longo-prazo<br>Tempo de acompanhamento: 14 anos |
| **Conflitos de interesse** | Um ou mais autores receberam recursos da Alexion, AstraZeneca Rare Disease. Um ou mais autores eram colaboradores da Oracle France e receberam recursos da Alexion, AstraZeneca Rare Disease para conduzir a análise e escrever o estudo |
| **Fontes de financiamento** | Alexion, AstraZeneca Rare Disease |

### 7.3 Risco de viés do estudo incluído

O estudo de coorte retrospectivo foi avaliado utilizando a ferramenta ROBINS-I versão 2.[20] Os julgamentos por desfecho estão representados no **Quadro 5**, com detalhamentos apresentados no **Anexo IV.**

**Quadro 5.** Risco de viés do estudo coorte retrospectivo incluído (ROBINS-I 2.0)

| Lacaille 2026 [21,22] | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | Geral |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Mortalidade** | Crítico | Crítico | Sério | Baixo | Baixo | Baixo | Crítico |
| **Hospitalização** | Crítico | Crítico | Sério | Baixo | Baixo | Crítico | Crítico |
| **Eventos adversos graves** | Crítico | Crítico | Sério | Baixo | Crítico | Crítico | Crítico |

*A figura informa somente os desfechos avaliados pelo estudo. Desfechos não avaliados pelo estudo: marcadores de lesão hepática, necessidade de suporte nutricional, estado nutricional e status de crescimento, qualidade de vida e quaisquer eventos adversos. Cor verde: baixo risco de viés; cor amarelo: moderado risco de viés; laranja: alto risco de viés; vermelho: crítico risco de viés; sem cor: desfecho não avaliado pelo estudo; D1: viés devido a fatores de confusão; D2: viés na classificação das intervenções; D3: viés na seleção dos participantes; D4: viés devido a dados ausentes; D5: viés na mensuração do desfecho; D6: viés na seleção do resultado relatado; Geral: julgamento do risco de viés geral para o desfecho.*

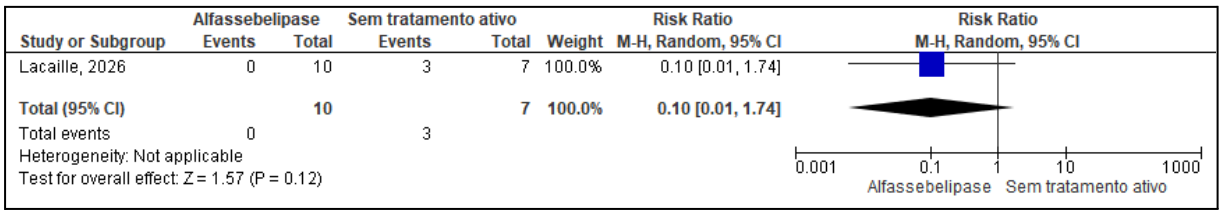
## 7.4 Resultado do estudo incluído e avaliação da certeza da evidência

Os resultados foram apresentados de forma narrativa e gráfica; os resultados detalhados para cada desfecho foram apresentados no **Anexo V**. A certeza no conjunto final das evidências, avaliada por meio da abordagem GRADE, considerou os resultados obtidos nos momentos mais longos de acompanhamento.[2,21,22]

### Mortalidade

Os efeitos da alfassebelipase na mortalidade em 12 meses foram incertos (Risco Relativo [RR] 0,10; Intervalo de Confiança [IC] 95% 0,01 a 1,74; 1 estudo , n=17; certeza de evidência muito baixa; **Figura 2** e **Quadro 6**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.[23,24]

**Figura 2.** Comparação entre alfassebelipase e nenhum tratamento ativo para deficiência de LAL de início precoce. Desfecho: mortalidade

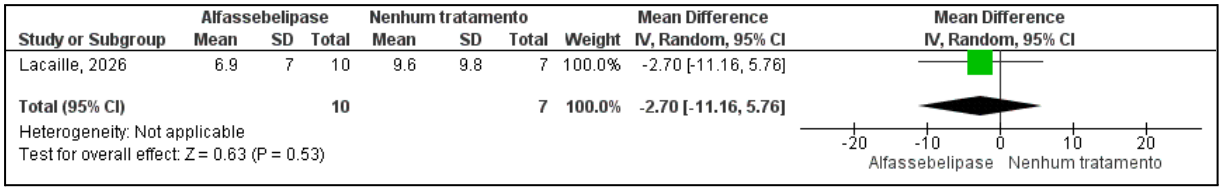



### Hospitalização

O estudo avaliou a hospitalização por meio da frequência de participantes com uma ou mais admissão hospitalar, tempo de hospitalização em dias, e frequência de admissões em hospital-dia em contexto de internação em clínica médica, cirúrgica e obstétrica, incluindo tratamento com alfassebelipase. Abaixo são relatados os resultados referentes ao tempo de admissão hospitalar em dias, considerado como a estimativa mais adequada para avaliar a hospitalização neste contexto, considerando que as frequências de admissão hospitalar não excluem aquelas realizadas para a administração da alfassebelipase. Os resultados das frequências de admissão hospitalar são apresentados no **Anexo V**.

Os efeitos da alfassebelipase sobre o tempo de admissão hospitalar são incertos (Diferença de Médias [DM] 2,71; IC95% - 11,16 a 5,76; 1 estudo, n=17; certeza da evidência muito baixa; **Figura 3** e **Quadro 6**).[23,24]A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

**Figura 3.** Comparação entre alfassebelipase e nenhum tratamento ativo para deficiência de LAL de início precoce. Desfecho: tempo de hospitalização em dias




**Eventos adversos graves**

O estudo relatou a ocorrência de 6 participantes que tiveram pelo menos um episódio de sepse; entretanto, não foi relatado o resultado desagregado por grupo de tratamento (alfassebelipase ou nenhum tratamento).[23,24] Foi realizado contato com os autores para acesso aos resultados desagregados, mas até a finalização desta revisão sistemática, não houve retorno. Dessa forma, não foi possível avaliar a certeza da evidência quanto ao efeito da alfassebelipase na frequência de eventos adversos graves.

**Marcadores de lesão hepática**

Este desfecho não foi avaliado pelo estudo incluído.

**Necessidade de suporte nutricional**

Este desfecho não foi avaliado pelo estudo incluído.

**Crescimento e estado nutricional**

Este desfecho não foi avaliado pelo estudo incluído.

**Qualidade de vida**

Este desfecho não foi avaliado pelo estudo incluído.

**Quaisquer eventos adversos**

O estudo não relatou resultados referentes à frequência de quaisquer eventos adversos.

**Quadro 6.** Avaliação da certeza no conjunto das evidências (GRADE). Comparação: alfassebelipase *versus* nenhum tratamento ativo

| **Paciente ou população**: pessoas com deficiência de LAL de início precoce (Doença de Wolman)<br>**Contexto**: hospitalar/ambulatorial<br>**Intervenção**: alfassebelipase<br>**Comparação**: nenhum tratamento ativo | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Desfechos** | **Efeitos absolutos potenciais[*] (IC 95%)** | | | **Efeito relativo (95% IC)** | **Número de participantes (estudos)** | **Certeza da evidência (GRADE)** | **Comentários** |
| | **Nenhum tratamento ativo** | **Alfassebelipase** | **Diferença** | | | | |
| **Mortalidade**<br>*Em 12 meses* | 429 a cada 1.000 | **43 a cada 1.000** (4 para 746) | **386 a menos a cada 1.000** (de 424 a menos a 317 a mais) | **RR 0,10** (0,01 a 1,74) | 17 (1 coorte retrospectivo[23,24]) | ⨁◯◯◯ Muito baixa[a,b] | Os efeitos da alfassebelipase na mortalidade são incertos. |
| **Hospitalização** | | | | | | | |
| Tempo de hospitalização<br>*Em dias* | Tempo médio 9,5 dias (DP=9,8) | Tempo médio 6,9 dias (DP=7) | **DM 2,7 dias a menos** (11,16 dias a menos a 5,76 | - | 17 (1 coorte retrospectivo[23,24]) | ⨁◯◯◯ Muito baixa[c,d] | Os efeitos da alfassebelipase no tempo de admissão hospitalar são incertos. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | dias a mais ) | | | | |
| **Eventos adversos graves** | Não estimável. | | | - | 17 (1 coorte retrospectivo[21,22]) | Não avaliado. | Não foi possível avaliar a certeza da evidência. O estudo relatou a ocorrência de pelo menos um episódio de sepse em 6 dos 17 participantes; entretanto, não foram fornecidos dados desagregados por grupo de tratamento. |
| **Marcadores de lesão hepática** | - | | | - | - | - | Não relatado. |
| **Necessidade de suporte nutricional** | - | | | | | | Não avaliado. |
| **Estado nutricional e status de crescimento** | - | | | | | | Não avaliado. |
| **Qualidade de vida** | - | | | | | | Não avaliado. |

| | | |
|---|---|---|
| **Qualquer evento adverso** | - | Não relatado. |

DM: Diferença de Médias; DP: Desvio Padrão; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

**Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group**

**Alta:** há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito.

**Moderada:** há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

**Baixa:** há pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observado.

**Muito baixa:** há muito pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

**Explicações**

a. Risco de viés: risco de viés crítico para fatores de confusão e classificação das intervenções (redução em um nível).
b. Imprecisão: pequeno número de participantes e de eventos; IC 95% muito amplo, incluindo tanto benefício quanto ausência de efeito e dano, variando de uma redução de 99% a um aumento de 74% no risco de eventos adversos graves (redução em dois níveis).
c. Risco de viés: risco de viés crítico para fatores de confusão, classificação das intervenções e seleção do resultado relatado (redução em um nível).
d. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, tamanho ótimo da informação < 50% (redução em dois níveis).
e. Imprecisão: pequeno número de participantes e de eventos (redução em dois níveis).

A certeza da evidência foi reduzida devido ao risco de viés e à imprecisão; dessa forma, não houve aumento do nível de certeza de evidência quanto aos domínios de efeito de grande magnitude, potenciais fatores de confusão e gradiente de dose-resposta.

## 8. DISCUSSÃO

Os efeitos da alfassebelipase em lactentes com deficiência de LAL de início precoce foram avaliados por um estudo coorte retrospectivo, incluindo 17 participantes. Foi observado o efeito da alfassebelipase, comparada a nenhum tratamento ativo, ao longo de 14 anos.[23,24]

Os resultados deste estudo indicam incertezas quanto aos efeitos da alfassebelipase na mortalidade, no tempo de hospitalização em lactentes com deficiência de LAL. O estudo não avaliou o efeito da alfassebelipase nos marcadores de lesão hepática de interesse para a presente revisão (AST, ALT, GGT e bilirrubina total); apesar disso, o estudo relata que 6 participantes apresentaram complicações hepáticas, incluindo hipertensão da veia porta, fibrose, cirrose e falência hepática (resultados não discriminados por grupo de tratamento). O estudo relatou resultados de eventos adversos graves de forma agregada entre os grupos (alfassebelipase e nenhum tratamento), portanto, não foi possível avaliar este desfecho. Os desfechos de necessidade de suporte nutricional, estado nutricional e status de crescimento, qualidade de vida  e quaisquer eventos adversos também não foram avaliados.[23,24]

A certeza da evidência foi avaliada como muito baixa para os desfechos de mortalidade e hospitalização. Fatores como o risco de viés crítico para fatores de confusão, classificação das intervenções, seleção do resultado relatado, e o pequeno número de eventos, com IC95% compatíveis com efeito nulo, benéfico ou dano, e pequeno tamanho amostral contribuíram para o rebaixamento da certeza da evidência. O estudo[23,24] teve como objetivo descrever uma coorte de lactentes com deficiência de LAL de início precoce; a ausência de um plano de análise robusto e controle de fatores de confusão é um aspecto crítico para a interpretação dos resultados observados.

Em consulta realizada no dia 3 de setembro de 2026, identificou-se que a autorização comercial para alfassebelipase nos Estados Unidos (pelo FDA)[11], na Europa (pela EMA)[12] e no Brasil (pela Anvisa)[13] foi concedida no ano de 2015. Estes registros foram concedidos com base em um estudo clínico de fase 2 de e braço único[25] que avaliou o efeito da alfassebelipase em lactentes com deficiência de LAL de início precoce e falha no crescimento. Este estudo adicionado a um segundo estudo de fase 2 de braço único[26] foram identificados nas buscas da presente revisão, e excluídos devido ao seu desenho metodológico.

Esta revisão prioriza delineamentos de estudos com menor probabilidade de vieses, mas informações sobre os dois estudos supracitados estão apresentadas no **Anexo VI**, uma vez que um deles sustentou a aprovação do registro comercial medicamento por agências regulatórias nos Estados Unidos, na Europa e no Brasil.

Em consulta nos portais de agências de avaliação de tecnologias em saúde, realizada no dia 3 de setembro de 2026, observou-se que  a Canada's Drug Agency (CDA-AMC) recomendou, em setembro de 2018, o reembolso da alfassebelipase para o tratamento de pessoas com deficiência de LAL pelo sistema de saúde Canadense. Os critérios para reembolso incluem a evidência bioquímica da deficiência da atividade da LAL, mutações no gene *LIPA* documentadas e evidências do início das manifestações clínicas antes de 6 meses de idade. No entanto, esta aprovação está condicionada à redução substancial do preço do medicamento e à necessidade de um especialista com experiência no diagnóstico e manejo da deficiência de LAL.[27] O National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Reino Unido), em relatório publicado em 10 de janeiro de 2024, também recomendou a alfassebelipase como terapia de reposição enzimática de uso contínuo para o tratamento da deficiência de LAL de início precoce (doença de Wolman) em crianças ≤ 2 anos. Esta recomendação é condicionada à negociação de preço da alfassebelipase junto ao NICE.[28] No SUS, não foi identificada avaliação ou recomendação da alfassebelipase para deficiência de LAL pela Conitec.

Como pontos fortes, a presente revisão sistemática registrou previamente o protocolo com planejamento metodológico, conduziu buscas abrangentes e avaliou a certeza das evidências por meio da abordagem GRADE, visando garantir robustez metodológica e viabilizar a análise da confiança nas estimativas disponíveis.

## 9. CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática mapeou as melhores evidências disponíveis sobre o uso da alfassebelipase no tratamento de lactentes com deficiência de LAL de início precoce (doença de Wolman) e incluiu um estudo de coorte retrospectivo comparativo com 17 participantes. De acordo com os resultados deste estudos, ainda há incertezas quanto aos efeitos da alfassebelipase sobre a mortalidade e o tempo de hospitalização. Os desfechos de marcadores

de lesão hepática, necessidade de suporte nutricional, estado nutricional, status de crescimento e quaisquer eventos adversos não foram avaliados pelo estudo incluído. O estudo relatou resultados de eventos adversos graves de forma agregada entre os grupos (alfassebelipase e nenhum tratamento), portanto, não foi possível avaliar este desfecho.

Estudos clínicos futuros poderão aprofundar a compreensão sobre a eficácia e a segurança dessa intervenção, e subsidiar decisões sobre o uso da alfassebelipase na linha de cuidado de lactentes com deficiência de LAL de início precoce (doença de Wolman).

## REFERÊNCIAS


1. Cumpston M, Flemyng E, Thomas J, *et al*. Chapter I: introduction. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, *et al.*, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 6.5 [Internet]. Cochrane; 2024 [atualizado em ago 2023; acessado em 31 mar 2026]. Disponível em: https://training.cochrane.org/handbook. Acessado em 21 de setembro de 2026.

2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al*.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.

3. International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). Health technology assessment glossary [Internet]. INAHTA. Disponível em: https://htaglossary.net/health+technology. Acessado em 21 de setembro de 2026.

4. Brasil Z, Fonseca FAH, Curiati MA, *et al*. Screening for lysosomal acid lipase deficiency in a lipid clinic. Arq Bras Cardiol. 2025;122(8):e20250825. doi: 10.36660/abc.20240825.

5. de las Heras J, Almohalla C, Blasco-Alonso J, *et al*. Practical recommendations for the diagnosis and management of lysosomal acid lipase deficiency with a focus on Wolman disease. Nutrients. 2024;16(24):4309. doi: 10.3390/nu16244309.

6. Cappuccio G, Donti TR, Hubert L, *et al*. Opening a window on lysosomal acid lipase deficiency: biochemical, molecular, and epidemiological insights. J Inherit Metab Dis. 2019;42(3):509-18. doi: 10.1002/jimd.12057.

7. Mashima R, Takada S. Lysosomal acid lipase deficiency: genetics, screening, and preclinical study. Int J Mol Sci. 2022;23(24):15549. doi: 10.3390/ijms232415549.

8. de Castro Lopez MJ, White FJ, Holmes V, *et al*. Does early diagnosis and treatment alter the clinical course of Wolman disease? Divergent trajectories in two siblings and a consideration for newborn screening. Int J Neonatal Screen. 2025;11(1):17. doi: 10.3390/ijns11010017.

9. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, *et al.* Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of

hemophagocytic lymphohistiocytosis: consensus statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(5):1508-17. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.031.

10. Erwin AL. The role of sebelipase alfa in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. Ther Adv Gastroenterol. 2017;10(7):553-62. doi: 10.1177/1756283X17705775.

11. United States Food and Drug Administration (FDA). Sebelipase alfa (Kanuma): prescribing information [Internet]. FDA; 2024 [acessado em 3 set 2026]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/125561s020lbl.pdf. Acessado em 21 de setembro de 2026.

12. European Medicines Agency (EMA). Kanuma: sebelipase alfa [Internet]. EMA [acessado em 3 set 2026]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kanuma. Acessado em 21 de setembro de 2026.

13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consultas: medicamento - Kanuma [Internet]. Brasília: Anvisa; 2026 [acessado em 3 set 2026]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Kanuma. Acessado em 21 de setembro de 2026.

14. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Recomendações da Conitec em Painel [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [acessado em 3 set 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-conitec. Acessado em 21 de setembro de 2026.

15. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). O Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [acessado em 3 set 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos. Acessado em 21 de setembro de 2026.

16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Listas de preços de medicamentos [Internet]. Brasília: Anvisa [acessado em 3 set 2026]. Disponível em:

https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos. Acessado em 21 de setembro de 2026.

17. Departamento de Informática do SUS (Datasus). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP) [Internet]. Brasília: Datasus [acessado em 3 set 2026]. Disponível em: http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp. Acessado em 21 de setembro de 2026.

18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

19. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, *et al*. Rayyan: a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

20. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, *et al*. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.

21. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, *et al*. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1311–1316. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.06.004.

22. Schünemann HJ, Cuello C, Akl EA, *et al*. GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. J Clin Epidemiol. 2019;111:105–114. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.01.012.

23. Lacaille F, Marguet S, Rascon Velasco V, *et al*. Real-world study of management and outcomes of patients with lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) in France. Adv Ther. 2026;43:2268-82.

24. Lacaille F, Marguet S, Rascon Velasco V, *et al*. Patient characteristics, management, and progression of lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) in France using real-world data from the national health data system (SNDS) [abstract]. Hepatology. 2024;80(Suppl 1):S1-S2011. doi: 10.1097/HEP.0000000000001077.

25. Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG, *et al*. Survival in infants treated with sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):25. doi: 10.1186/s13023-017-0587-3.

26. Vijay S, Brassier A, Ghosh A, *et al*. Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies. Orphanet J Rare Dis. 2021;16:13.

27. CADTH Common Drug Review. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (final). SEBELIPASE ALFA (KANUMA — Alexion Pharmaceuticals, Inc.) [Internet]. Canadá: CADTH; 2018 [acessado em 3 set 2026]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0544%20Kanuma%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20September%2028%2C%202018.pdf. Acessado em 21 de setembro de 2026.

28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Sebelipase alfa for treating lysosomal acid lipase deficiency: final evaluation determination [Internet]. Londres: NICE; 2017 [acessado em 3 set 2026]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/hst30. Acessado em 21 de setembro de 2026.

## ANEXOS

**ANEXO I.** Ferramentas para mensuração dos desfechos de interesse

| Desfecho | Método de avaliação | Valores de referência | Referência |
|---|---|---|---|
| Marcadores de lesão hepática | Dosagem sérica de:<br>• ALT<br>• AST- GGT<br>• Bilirrubina total e frações | Interpretação baseada em intervalos de referência pediátricos específicos para idade e sexo). | Kohli R, Ratziu V, Fiel MI, *et al*. Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group. Mol Genet Metab. 2020;129:59-66. |
| Necessidade de suporte nutricional | • Nutrição parenteral<br>• Nutrição enteral com fórmula à base de triglicerídeos de cadeia média<br>• Dieta restrita (ex: baixa gordura) | Variável dicotômica (sim/não) ou tempo de duração do uso (dias/meses). | Kohli R, Ratziu V, Fiel MI, *et al*. Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group. Mol Genet Metab. 2020;129:59-66. |
| Crescimento e estado nutricional | Parâmetros antropométricos seguindo as curvas de crescimento da OMS (0-2 anos) | • Escore-Z $\geq -2$: adequado<br>• Escore-Z $< -2$: déficit nutricional<br>• Escore-Z $< -3$: déficit nutricional grave | World Health Organization. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/924154693X. Acessado em 21 de setembro de 2026. |

*ALT: Alanina Aminotransferase; AST: Aspartato Aminotransferase; GGT: Gama-Glutamil Transferase; OMS: Organização Mundial da Saúde.*

**ANEXO II**. Estratégias de buscas para as bases ou repositórios eletrônicos (18/06/2026)

| Fonte de informação | Estratégia de busca | Resultado (18/06/2026) |
|---|---|---|
| **CENTRAL** | #1 (sebelipase alfa) OR kanuma<br>(in *Trials*) | 34 |
| **Embase** | #1 'kanuma'/exp OR 'kanuma' OR 'sbc 102'/exp OR 'sbc 102' OR 'sbc102'/exp OR 'sbc102' OR 'sebelipase alpha'/exp OR 'sebelipase alpha' OR 'sebelipase alfa'/exp OR 'sebelipase alfa'<br>#2 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) | 241 |
| **LILACS via BVS** | #1 "Sebelipase alfa" OR "Sebelipase alpha" OR "Kanuma" OR "SBC-102" OR "SBC 102" | 3 |
| **MEDLINE via PubMed** | #1 ("Sebelipase alfa" [Supplementary Concept] or kanuma) | 204 |
| **ClinicalTrials.gov** | Condition: -<br>Intervention: (Sebelipase alfa) OR kanuma | 9 |
| **ICTRP-WHO** | Condition: -<br>Intervention: (Sebelipase alfa) OR kanuma<br>Recruitment status: ALL | 11 |
| **DANS** | (Sebelipase alfa) OR kanuma | 0 |
| *Total* | | 502 |

*BVS: Biblioteca Virtual em Saúde; CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; DANS: Data Archiving and Networked Services; EMBASE: Excerpta Medica Database; ICTRP-WHO: International Clinical Trials Registry Platform - World Health Organization; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.*

**ANEXO III.** Estudos excluídos por leitura de texto completo e justificativas para exclusão (n=27)

| | Referência | Razão para exclusão |
|---|---|---|
| 1 | Demaret T, Lacaille F, Wicker C, *et al*. Sebelipase alfa enzyme replacement therapy in Wolman disease: a nationwide cohort with up to ten years of follow-up. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):507. DOI: 10.1186/s13023-021-02134-3. | Série de casos (5 pacientes) |
| 2 | Payen E, Brassier A, Arnoux JB, *et al*. Nutritional, digestive and liver evolution of patients with lysosomal acid lipase deficiency treated with sebelipase alfa [resumo]. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022;74(Supl 2):950–951. Abstract n.: N-O-031. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003446. | Série de casos (5 pacientes com doença de Wolman e 7 pacientes com doença tardia) |
| 3 | Alexion Pharmaceuticals, Inc. An expanded access protocol for sebelipase alfa for patients with lysosomal acid lipase deficiency [registro de acesso expandido] [Internet]. ClinicalTrials.gov; 8 jun 2016 [citado 9 ago 2026]. Identificador do estudo: LAL-EA01. Clinical trial registration n.: NCT02376751. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02376751. Acessado em 21 de setembro de 2026. | Registro de estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 4 | Vijay S, Evans J, Jones S, *et al*. Survival achieved in infants with rapidly progressive LAL-D via sebelipase alfa ERT: results from the International LAL-D Registry [resumo]. Mol Genet Metab. 2025;144(2):124–125. Abstract n.: 344. DOI: 10.1016/j.ymgme.2024.108971. | Estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 5 | Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG, *et al.* Survival in infants treated with sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):25. doi: 10.1186/s13023-017-0587-3. | Estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 6 | Safety, tolerability, efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of sebelipase alfa in children with growth failure due to lysosomal acid lipase deficiency. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine (US). Identificador NCT01371825. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01371825. Acessado em 21 de setembro de 2026. | Registro de estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 7 | Valayannopoulos V, Plantaz D, Vara R, *et al*. Clinical effect of sebelipase alfa on survival and growth in infants with lysosomal acid lipase deficiency (Wolman disease) [abstract]. Mol Genet Metab. 2014;111(Suppl):S95. | Estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 8 | Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, *et al*. Effect of sebelipase alfa therapy in infants with lysosomal acid lipase deficiency [abstract]. J Inherit Metab Dis. 2015;38(Suppl 1):S303. | Estudo clínico de fase 2 de braço único |

| | | |
|---|---|---|
| 9 | Friedman M, Jones SA, Brassier A, *et al*. Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency [abstract]. Mol Genet Metab. 2016;119(Suppl):S51. | Estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 10 | Jones SA, Plantaz D, Vara R, *et al*. Impact of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency [abstract]. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62(Suppl 1):P1212. | Estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 11 | Jones SA, Plantaz D, Vara R, *et al*. Impact of sebelipase alfa on survival and liver disease in infants with lysosomal acid lipase deficiency [abstract]. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;63(Suppl 2):S198-9. | Estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 12 | Jones SA, Plantaz D, Vara R, *et al*. Long-term outcomes of sebelipase alfa treatment in infants with lysosomal acid lipase deficiency [abstract]. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;63(Suppl 2):529. | Estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 13 | Jones SA, Hughes J, Brassier A, *et al*. Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: 2-year follow-up data [abstract]. Mol Genet Metab. 2016;117(Suppl):S90-1. | Estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 14 | Jones SA, Vijay S, Fecarotta S, *et al*. Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: results from two studies [abstract]. Mol Genet Metab. 2018;123(Suppl):S55-6. | Estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 15 | Jones SA, Vijay S, Fecarotta S, *et al*. Long-term outcomes of sebelipase alfa treatment in infants with lysosomal acid lipase deficiency [abstract]. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(Suppl 1). ESPGHAN 2018. | Estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 16 | Jones SA, Vijay S, Fecarotta S, *et al*. Long-term outcomes of sebelipase alfa treatment in infants with lysosomal acid lipase deficiency [abstract]. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(Suppl 1). NASPGHAN 2018. | Estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 17 | Vijay S, Brassier A, Ghosh A, *et al*. Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies. Orphanet J Rare Dis. 2021;16:13. | Estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 18 | Vijay S, Brassier A, Ghosh A, *et al*. Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency [abstract]. J Inherit Metab Dis. 2019;42(Suppl 1). | Estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 19 | Clinical study in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine (US). Identificador NCT02193867. [acessado em 9 ago 2026]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02193867. Acessado em 21 de setembro de 2026. | Registro de estudo clínico de fase 2 de braço único |

| | | |
|---|---|---|
| 20 | Vijay S, Brassier A, Ghosh A, *et al*. Correction to: long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2021;16:113. | Estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 21 | Jones SA, Vijay S, Fecarotta S, *et al*. Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: results from two studies. Mol Genet Metab. 2018;123(Suppl):S55-6. | Estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 22 | Vijay S, Abel F, Marulkar S, *et al*. Efficacy and safety of sebelipase alfa in infants with lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 studies. J Inherit Metab Dis. 2019;42(Suppl 1). | Estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 23 | Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, *et al*. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. Genet Med. 2016;18(5):452-8. doi: 10.1038/gim.2015.108 | Estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 24 | Vijay S, Evans J, Lacaille F, *et al*. Survival, growth, and safety findings in patients with rapidly progressive, infantile-onset LAL-D: results from the International LAL-D Registry. Mol Genet Metab. 2025;146:109290. DOI: 10.1016/j.ymgme.2025.109290. | Estudo de coorte retrospectivo de braço único |
| 25 | Alexion Pharmaceuticals, Inc. A multi-center, open-label study of sebelipase alfa in patients with lysosomal acid lipase deficiency [registro de ensaio clínico] [Internet]. ClinicalTrials.gov; 4 dez 2019 [citado 9 ago 2026]. Identificador do estudo: LAL-CL06. Clinical trial registration n.: NCT02112994. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02112994. Acessado em 21 de setembro de 2026. | Registro de estudo clínico de fase 2 de braço único |
| 26 | Wilson D, Evans J, Abel F, *et al*. Sebelipase alfa results in sustained improvement of lipid parameters in symptomatic LAL-D: longitudinal data from the International LAL-D Registry [resumo]. J Clin Lipidol. 2025;19(3 Supl):e80. Abstract n.: 194. DOI: 10.1016/j.jacl.2025.04.112. | Estudo de coorte retrospectivo de braço único |
| 27 | Wilson D, Evans J, Abel F, *et al*. Sebelipase alfa treatment results in sustained improvement of lipid parameters in symptomatic pediatric and adult LAL-D patients: longitudinal data from the International LAL-D Registry [resumo]. Atherosclerosis. 2025;407(Supl):119958. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119958. | Estudo de coorte retrospectivo de braço único |

**ANEXO IV.** Risco de viés do estudo de coorte retrospectivo incluído (ROBINS-I 2.0)

| **DESFECHO: MORTALIDADE** | |
|---|---|
| **Domínio 1: Viés devido a fatores de confusão** | |
| 1.1 Os autores controlaram todos os fatores de confusão importantes para os quais isso era necessário? | Não sério<br>Citação: *"This study aimed to provide a description of patients with LAL-D, their treatment, and the burden of the disease in France."* **(Lacaille 2026, p.3)**<br>*"All analyses were descriptive."* **(Lacaille 2026, p.4)**<br><br>Justificativa: o estudo teve como objetivo principal descrever o quadro clínico de pessoas com deficiência de LAL. Não houve o intuito de testar hipóteses, tampouco realizar análises controladas por fatores de confusão relevantes. |
| 1.2 Se Sim/Provavelmente sim/"não substancial" à 1.1: Os fatores de confusão controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo? | Não aplicável |
| 1.3 Se Sim/Provavelmente sim/"não substancial" à 1.1: Os autores controlaram alguma variável pós-intervenção que poderia ter sido afetada pela intervenção? | Não aplicável |
| 1.4 O uso de controles negativos, de análise quantitativa de viés, ou outras considerações, sugeriu confusão não controlada grave? | Provavelmente sim<br>Justificativa: o estudo provavelmente não utilizou controles negativos ou outras análises; entretanto, é provável que haja viés de confusão não controlada grave. Há a possibilidade de confusão pelo período histórico/disponibilidade do tratamento |
| Julgamento do risco de viés | Risco de viés crítico |
| **Domínio 2: Viés na classificação das intervenções** | |
| 2.1 As estratégias de intervenção eram distinguíveis no momento em que o seguimento teria começado no ensaio-alvo ("target trial")? | Provavelmente não<br>Citação: *"For patients with the infantile form, the index date was the date of birth for those born after the start of the study period (2007–2020) and January 1, 2007, for those born before the start of the study period ."* **(Lacaille 2026, p. 4)**<br>*"Time between diagnosis and initiation of sebelipase alfa in years. Patients with a rapidly Progressive infantile form: 4,6 years (standard deviation, 6,9)"* **(Lacaille 2026, Table 3)**<br><br>Justificativa: a classificação para o grupo alfassebelipase é definida apenas quando o participante recebe a primeira dose, o que pode ter acontecido anos depois do início do acompanhamento do estudo, como é o caso dos participantes que não receberam alfassebelipase no contexto de um ensaio clínico (n=5), após a aprovação sanitária do medicamento em 2015. Dessa |

| | |
|---|---|
| | forma, é possível que tenha passado anos entre o diagnóstico e a primeira dose para alguns participantes do grupo alfassebelipase. |
| 2.2 Se Não/Provavelmente não/Sem informação à 2.1: Todos, ou quase todos, os eventos de desfecho ocorreram após as estratégias de intervenção e de comparação poderem ser distinguidas? | Provavelmente não<br>Citação: *"For patients with the infantile form, the index date was the date of birth for those born after the start of the study period (2007–2020) and January 1, 2007, for those born before the start of the study period ."* **(Lacaille 2026, p. 4)**<br>*"Time between diagnosis and initiation of sebelipase alfa in years. Patients with a rapidly Progressive infantile form: 4,6 years (standard deviation, 6,9)"* **(Lacaille 2026, Table 3)**<br><br>Justificativa: os óbitos ocorreram antes da disponibilidade da sebelipase alfa na França e, portanto, antes que a estratégia de tratamento pudesse ser aplicada a esses pacientes. Os 3 óbitos ocorreram no grupo classificado como não tratado. |
| 2.3 Se Não/Provavelmente não/Sem informação à 2.2: A análise evitou os problemas decorrentes de estratégias de intervenção não distinguíveis no início do seguimento? | Não<br>Justificativa: não foram adotadas análises para a correção de problemas relacionados à distinção das estratégias de intervenção. |
| 2.4 A classificação do status da intervenção foi influenciada pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho? | Não<br>Justificativa: o status de tratamento foi determinado a partir dos registros de administração de alfassebelipase no SNDS. |
| 2.5 Outros erros de classificação (não influenciados pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho) foram prováveis? | Sem informação |
| Julgamento do risco de viés | Risco de viés crítico |
| **Domínio 3: Viés na seleção dos participantes para o estudo (ou para a análise)** | |
| A. Perguntas sobre viés do usuário prevalente e tempo imortal | |
| 3.1 O seguimento considerado na análise começou no início das estratégias de intervenção comparadas? | Provavelmente sim<br>Citação: *"For patients with the infantile form, the index date was the date of birth for those born after the start of the study period (2007–2020) and January 1, 2007, for those born before the start of the study period . The post-index period was the time from the index date until death or the end of the study period."*<br>**(Lacaille 2026, p. 4)**<br><br>Justificativa: o seguimento parece iniciar para todos os participantes a partir do nascimento, e finalizar quando do óbito ou finalização do estudo. Entretanto, não fica claro no texto como a análise da sobrevida (curva de Kaplan-Meier) considerou o tempo em relação ao início real do tratamento. |

| | |
|---|---|
| 3.2 Se Sim/Provavelmente sim à 3.1: Eventos de desfecho ocorridos durante um período de seguimento após o início das intervenções foram excluídos da análise? | Não<br>Citação: *"For patients with the infantile form, the index date was the date of birth for those born after the start of the study period (2007–2020) and January 1, 2007, for those born before the start of the study period ."* **(Lacaille 2026, p. 4)**<br><br>Justificativa: o seguimento parece iniciar para todos os participantes a partir do nascimento. Nesse sentido, é improvável que eventos ocorridos durante um período de tempo após o início do tratamento com alfassebelipase tenham sido excluídos da análise. |
| B. Perguntas sobre outros tipos de viés de seleção | |
| 3.3 A seleção dos participantes para o estudo (ou para a análise) baseou-se em características dos participantes observadas após o início da intervenção (além das situações abordadas em 3.1 e 3.2)? | Provavelmente não<br>Citação: *"Male and female patients were included if they had at least one recorded diagnosis code for LAL-D (ICD-10 E75.5B [WD] or E75.5C [CESD]) or at least one administration of sebelipase alfa during the study period. The diagnosis date was the date of the first record of LAL-D as a long-term. disease qualifying for complete reimbursement of medical care (ICD-10 E75.5 [other lipid stor- age disorders], E75.5B, or E75.5C) or the first administration of sebelipase alfa, whichever occurred first."***(Lacaille 2026, p.4)**<br><br>*""The SNDS lacks detailed clinical data and includes potential biases arising from coding errors or incomplete data, particularly in diagnostic and procedural coding. Also, diagnosis codes are recorded only in the inpatient setting."***(Lacaille 2026, p.13)**<br><br>Justificativa: a inclusão foi baseada em registro de diagnóstico de LAL-D ou administração de sebelipase alfa. Embora a administração do tratamento pudesse contribuir para a identificação do participante, não há evidência de que a seleção para a análise tenha sido condicionada a características pós-intervenção relacionadas ao prognóstico ou ao desfecho. |
| 3.4 Se Sim/Provavelmente sim à 3.3: As variáveis pós-intervenção que influenciaram a seleção provavelmente estavam associadas à intervenção? | Provavelmente sim<br>Justificativa: para serem classificados como tratados, os participantes precisariam sobreviver até a primeira infusão. |
| 3.5 Se Sim/Provavelmente sim à 3.4: As variáveis pós-intervenção que influenciaram a seleção provavelmente foram influenciadas pelo desfecho ou por uma causa do desfecho? | Sim<br>Justificativa: o desfecho de interesse é óbito, e muitos participantes provavelmente tiveram que sobreviver tempo suficiente até serem registrados no banco de dados. |
| C. Perguntas sobre a análise, análises de sensibilidade e gravidade do problema | |

| | |
|---|---|
| 3.6 Se "Não, com risco substancial" à 3.1, ou Sim/Provavelmente sim à 3.5: É provável que a análise tenha corrigido todos os potenciais vieses de seleção identificados acima? | Não<br>Citação: *"This study aimed to provide a description of patients with LAL-D, their treatment, and the burden of the disease in France."* **(Lacaille 2026, p.3)** *"All analyses were descriptive."* **(Lacaille 2026, p.4)**<br><br>Justificativa: o estudo teve como objetivo principal descrever o quadro clínico de pessoas com deficiência de LAL. Não houve o intuito de testar hipóteses, tampouco realizar análises para a correção de vieses de seleção. |
| 3.7 Se Não/Provavelmente não/Sem informação à 3.6: As análises de sensibilidade demonstraram que o provável impacto dos potenciais vieses de seleção identificados acima foi mínimo? | Não<br>Citação: *"This study aimed to provide a description of patients with LAL-D, their treatment, and the burden of the disease in France."* **(Lacaille 2026, p.3)** *"All analyses were descriptive."* **(Lacaille 2026, p.4)**<br><br>Justificativa: o estudo teve como objetivo principal descrever o quadro clínico de pessoas com deficiência de LAL. Não houve o intuito de testar hipóteses, tampouco realizar análises de sensibilidade. |
| 3.8 Se Não/Provavelmente não/Sem informação à 3.7: Os potenciais vieses de seleção identificados acima foram suficientemente graves para que o resultado não devesse ser incluído em uma síntese quantitativa? | Sem informação<br>Justificativa: não há informações suficientemente relatadas para julgar que os vieses de seleção foram graves a ponto de desconsiderar os resultados em uma síntese quantitativa. |
| Julgamento do risco de viés | Risco de viés sério |
| **Domínio 4: Viés devido a dados ausentes** | |
| 4.1 Havia dados completos sobre o status da intervenção para todos, ou quase todos, os participantes? | Sim<br>Citação: *"No missing data were noted for the outcomes included in this analysis. As most variables were built using events recorded in the data, no handling of missing data was used."***(Lacaille 2026, p.4)**<br><br>Justificativa: os dados estão disponíveis e completos para praticamente todos os participantes. |
| 4.2 Havia dados completos sobre o desfecho para todos, ou quase todos, os participantes? | Sim<br>Citação: *"No missing data were noted for the outcomes included in this analysis. As most variables were built using events recorded in the data, no handling of missing data was used."***(Lacaille 2026, p.4)**<br><br>Justificativa: os dados estão disponíveis e completos para praticamente todos os participantes. |
| 4.3 Havia dados completos sobre as variáveis de confusão importantes para todos, ou quase todos, os participantes? | Não<br>Justificativa: o estudo não abordou a coleta e o controle de variáveis de confusão nas análises realizadas. |

| | |
|---|---|
| 4.4 Se Não/Provavelmente não/Sem informação à 4.1, 4.2 ou 4.3: O resultado avaliado se baseia em uma análise de casos completos? | Não<br>Justificativa: o resultado avaliado não se baseia em uma análise de casos completos. |
| 4.5 Se Sim/Provavelmente sim/Sem informação à 4.4: A exclusão da análise por dados ausentes (na intervenção, nos fatores de confusão ou no desfecho) provavelmente estava relacionada ao valor real do desfecho? | Não aplicável |
| 4.6 Se Sim/Provavelmente sim/Sem informação à 4.5: A relação entre o desfecho e a ausência de dados provavelmente é explicada pelas variáveis incluídas no modelo de análise? | Não aplicável |
| 4.7 Se Não/Provavelmente não à 4.4: A análise se baseou na imputação de valores ausentes? | Não aplicável |
| 4.8 Se Sim/Provavelmente sim à 4.7: É razoável supor que os dados estavam “ausentes ao acaso” (MAR) ou “completamente ausentes ao acaso” (MCAR)? | Não aplicável |
| 4.9 Se Sim/Provavelmente sim à 4.8: A imputação foi realizada de forma apropriada? | Não aplicável |
| 4.10 Se Não/Provavelmente não/Sem informação à 4.7: Foi utilizado um método alternativo apropriado para corrigir o viés devido a dados ausentes? | Não aplicável |
| 4.11 Se Provavelmente não/Não/Sem informação à 4.1, 4.2 ou 4.3 E (Sim/Provavelmente sim/Sem informação à 4.5, OU resposta “não substancial/substancial”/Sem informação à 4.9, OU idem à 4.10): Há evidências de que o resultado não foi enviesado por dados ausentes? | Não aplicável |
| Julgamento do risco de viés | Risco de viés baixo |
| **Domínio 5: Viés na mensuração do desfecho** | |

| | |
|---|---|
| 5.1 A mensuração ou apuração do desfecho poderia ter diferido entre os grupos de intervenção? | Provavelmente não<br>Citação: “The SNDS covers almost 99% of the French population from birth to death.”**(Lacaille 2026, p.3)**<br><br>Justificativa: a mortalidade é um desfecho objetivo; foi identificada por meio de uma base administrativa nacional com cobertura quase completa da população francesa. |
| 5.2 Os avaliadores do desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo? | Provavelmente sim<br>Justificativa: é provável que os avaliadores do desfecho sabiam da intervenção recebida pelos participantes. |
| 5.3 Se Sim/Provavelmente sim/Sem informação à 5.2: A avaliação do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida? | Provavelmente não<br>Justificativa: a mortalidade é um desfecho objetivo, e sua avaliação provavelmente não foi influenciada pelo conhecimento do avaliador do desfecho sobre a intervenção recebida. |
| Julgamento do risco de viés | Risco de viés baixo |
| **Domínio 6: Viés na seleção do resultado relatado** | |
| 6.1 O resultado foi relatado de acordo com um plano de análise pré-determinado e disponível? | Não<br>Justificativa: não foi disponibilizado um plano de análise detalhado. |
| *É provável que o resultado numérico avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, dentre...* | |
| 6.2 ...múltiplas mensurações do desfecho (por exemplo, escalas, definições, momentos de avaliação) dentro do domínio do desfecho? | Provavelmente não<br>Justificativa: não foi disponibilizado um plano de análise detalhado, mas a avaliação da mortalidade é mensurada de forma objetiva. Portanto, é improvável a seleção do resultado de diferentes estimativas. |
| 6.3 ...múltiplas análises dos dados? | Provavelmente não<br>Justificativa: não foi disponibilizado um plano de análise detalhado, mas a avaliação da mortalidade é mensurada de forma objetiva. Portanto, é improvável a seleção do resultado de diferentes estimativas. |
| 6.4 ...múltiplos subgrupos? | Provavelmente não<br>Justificativa: não foi disponibilizado um plano de análise detalhado, mas a avaliação da mortalidade é mensurada de forma objetiva. Portanto, é improvável a seleção do resultado de diferentes estimativas. |
| Julgamento do risco de viés | Risco de viés baixo |
| **RISCO DE VIÉS GERAL DO DESFECHO** | **RISCO DE VIÉS CRÍTICO** |

| **DESFECHO: HOSPITALIZAÇÃO** |
|---|
| **Domínio 1: Viés devido a fatores de confusão** |

| | |
|---|---|
| 1.1 Os autores controlaram todos os fatores de confusão importantes para os quais isso era necessário? | Não sério<br>Citação: *"This study aimed to provide a description of patients with LAL-D, their treatment, and the burden of the disease in France."* **(Lacaille 2026, p.3)** *"All analyses were descriptive."* **(Lacaille 2026, p.4)**<br><br>Justificativa: o estudo teve como objetivo principal descrever o quadro clínico de pessoas com deficiência de LAL. Não houve o intuito de testar hipóteses, tampouco realizar análises controladas por fatores de confusão relevantes. |
| 1.2 Se Sim/Provavelmente sim/"não substancial" à 1.1: Os fatores de confusão controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo? | Não aplicável |
| 1.3 Se Sim/Provavelmente sim/"não substancial" à 1.1: Os autores controlaram alguma variável pós-intervenção que poderia ter sido afetada pela intervenção? | Não aplicável |
| 1.4 O uso de controles negativos, de análise quantitativa de viés, ou outras considerações, sugeriu confusão não controlada grave? | Provavelmente sim<br>Justificativa: o estudo provavelmente não utilizou controles negativos ou outras análises; entretanto, é provável que haja viés de confusão não controlada grave. |
| Julgamento do risco de viés | Risco de viés crítico |
| **Domínio 2: Viés na classificação das intervenções** | |
| 2.1 As estratégias de intervenção eram distinguíveis no momento em que o seguimento teria começado no ensaio-alvo ("target trial")? | Provavelmente não<br>Citação: *"For patients with the infantile form, the index date was the date of birth for those born after the start of the study period (2007–2020) and January 1, 2007, for those born before the start of the study period ."* **(Lacaille 2026, p. 4)**<br>*"Time between diagnosis and initiation of sebelipase alfa in years. Patients with a rapidly Progressive infantile form: 4,6 years (standard deviation, 6,9)"* **(Lacaille 2026, Table 3)**<br><br>Justificativa: a classificação para o grupo alfassebelipase é definida apenas quando o participante recebe a primeira dose, o que pode ter acontecido anos depois do início do acompanhamento do estudo, como é o caso dos participantes que não receberam alfassebelipase no contexto de um ensaio clínico (n=5), após a aprovação sanitária do medicamento em 2015. Dessa forma, é possível que tenha passado anos entre o diagnóstico e a primeira dose para alguns participantes do grupo alfassebelipase. |

| | |
|---|---|
| 2.2 Se Não/Provavelmente não/Sem informação à 2.1: Todos, ou quase todos, os eventos de desfecho ocorreram após as estratégias de intervenção e de comparação poderem ser distinguidas? | Provavelmente não<br>Citação: *"For patients with the infantile form, the index date was the date of birth for those born after the start of the study period (2007–2020) and January 1, 2007, for those born before the start of the study period ."* **(Lacaille 2026, p. 4)**<br>*"Time between diagnosis and initiation of sebelipase alfa in years. Patients with a rapidly Progressive infantile form: 4,6 years (standard deviation, 6,9)"* **(Lacaille 2026, Table 3)**<br><br>Justificativa: considerando que a classificação para o grupo alfassebelipase foi definida apenas quando o participante recebeu a primeira dose, e, considerando que estes participantes começaram a ser acompanhados quando do seu nascimento, é possível que tenha havido óbitos antes da atribuição dos participantes aos grupos alfassebelipase ou nenhum tratamento. |
| 2.3 Se Não/Provavelmente não/Sem informação à 2.2: A análise evitou os problemas decorrentes de estratégias de intervenção não distinguíveis no início do seguimento? | Não<br>Justificativa: não foram adotadas análises para a correção de problemas relacionados à distinção das estratégias de intervenção. |
| 2.4 A classificação do status da intervenção foi influenciada pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho? | Sim<br>Justificativa: a ausência de mascaramento pode ter influenciado a classificação do status da intervenção, considerando que a hospitalização é um desfecho muito frequente em lactentes que não são tratados com alfassebelipase. |
| 2.5 Outros erros de classificação (não influenciados pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho) foram prováveis? | Sem informação |
| Julgamento do risco de viés | Risco de viés crítico |
| **Domínio 3: Viés na seleção dos participantes para o estudo (ou para a análise)** | |
| A. Perguntas sobre viés do usuário prevalente e tempo imortal | |
| 3.1 O seguimento considerado na análise começou no início das estratégias de intervenção comparadas? | Provavelmente sim<br>Citação: *"For patients with the infantile form, the index date was the date of birth for those born after the start of the study period (2007–2020) and January 1, 2007, for those born before the start of the study period . The post-index period was the time from the index date until death or the end of the study period."* **(Lacaille 2026, p. 4)**<br><br>Justificativa: o seguimento parece iniciar para todos os participantes a partir do nascimento, e finalizar quando do óbito ou finalização do estudo. Entretanto, não fica claro no texto como a análise da sobrevida (curva de Kaplan-Meier) considerou o tempo em relação ao início real do tratamento. |

| | |
|---|---|
| 3.2 Se Sim/Provavelmente sim à 3.1: Eventos de desfecho ocorridos durante um período de seguimento após o início das intervenções foram excluídos da análise? | Não<br>Citação: *"For patients with the infantile form, the index date was the date of birth for those born after the start of the study period (2007–2020) and January 1, 2007, for those born before the start of the study period ."* **(Lacaille 2026, p. 4)**<br><br>Justificativa: o seguimento parece iniciar para todos os participantes a partir do nascimento. Nesse sentido, é improvável que eventos ocorridos durante um período de tempo após o início do tratamento com alfassebelipase tenham sido excluídos da análise. |
| B. Perguntas sobre outros tipos de viés de seleção | |
| 3.3 A seleção dos participantes para o estudo (ou para a análise) baseou-se em características dos participantes observadas após o início da intervenção (além das situações abordadas em 3.1 e 3.2)? | Provavelmente sim<br>Citação: *"Male and female patients were included if they had at least one recorded diagnosis code for LAL-D (ICD-10 E75.5B [WD] or E75.5C [CESD]) or at least one administration of sebelipase alfa during the study period. The diagnosis date was the date of the first record of LAL-D as a long-term. disease qualifying for complete reimbursement of medical care (ICD-10 E75.5 [other lipid stor- age disorders], E75.5B, or E75.5C) or the first administration of sebelipase alfa, whichever occurred first."* **(Lacaille 2026, p.4)**<br><br>*""The SNDS lacks detailed clinical data and includes potential biases arising from coding errors or incomplete data, particularly in diagnostic and procedural coding. Also, diagnosis codes are recorded only in the inpatient setting."* **(Lacaille 2026, p.13)**<br><br>Justificativa: considerando que lactentes não tratados podem morrer antes dos 6 meses de idade, é possível que casos como estes possam não ter sido registrados no SNDS. Esta é uma característica observada após o nascimento (ou seja, após o início do estudo), onde os participantes teriam que sobreviver tempo suficiente para serem codificados no banco de dados. |
| 3.4 Se Sim/Provavelmente sim à 3.3: As variáveis pós-intervenção que influenciaram a seleção provavelmente estavam associadas à intervenção? | Provavelmente sim<br>Justificativa: para serem classificados como tratados, os participantes precisariam sobreviver até a primeira infusão. |
| 3.5 Se Sim/Provavelmente sim à 3.4: As variáveis pós-intervenção que influenciaram a seleção provavelmente foram influenciadas pelo desfecho ou por uma causa do desfecho? | Sim<br>Justificativa: o desfecho de interesse é hospitalização, que pode estar relacionado à mortalidade, e muitos participantes provavelmente tiveram que sobreviver tempo suficiente até serem registrados no banco de dados. |
| C. Perguntas sobre a análise, análises de sensibilidade e gravidade do problema | |

| | |
|---|---|
| 3.6 Se "Não, com risco substancial" à 3.1, ou Sim/Provavelmente sim à 3.5: É provável que a análise tenha corrigido todos os potenciais vieses de seleção identificados acima? | Não<br>Citação: *"This study aimed to provide a description of patients with LAL-D, their treatment, and the burden of the disease in France."* **(Lacaille 2026, p.3)** *"All analyses were descriptive."* **(Lacaille 2026, p.4)**<br><br>Justificativa: o estudo teve como objetivo principal descrever o quadro clínico de pessoas com deficiência de LAL. Não houve o intuito de testar hipóteses, tampouco realizar análises para a correção de vieses de seleção. |
| 3.7 Se Não/Provavelmente não/Sem informação à 3.6: As análises de sensibilidade demonstraram que o provável impacto dos potenciais vieses de seleção identificados acima foi mínimo? | Não<br>Citação: *"This study aimed to provide a description of patients with LAL-D, their treatment, and the burden of the disease in France."* **(Lacaille 2026, p.3)** *"All analyses were descriptive."* **(Lacaille 2026, p.4)**<br><br>Justificativa: o estudo teve como objetivo principal descrever o quadro clínico de pessoas com deficiência de LAL. Não houve o intuito de testar hipóteses, tampouco realizar análises de sensibilidade. |
| 3.8 Se Não/Provavelmente não/Sem informação à 3.7: Os potenciais vieses de seleção identificados acima foram suficientemente graves para que o resultado não devesse ser incluído em uma síntese quantitativa? | Sem informação<br>Justificativa: não há informações suficientemente relatadas para julgar que os vieses de seleção foram graves a ponto de desconsiderar os resultados em uma síntese quantitativa. |
| Julgamento do risco de viés | Risco de viés sério |
| **Domínio 4: Viés devido a dados ausentes** | |
| 4.1 Havia dados completos sobre o status da intervenção para todos, ou quase todos, os participantes? | Sim<br>Citação: *"No missing data were noted for the outcomes included in this analysis. As most variables were built using events recorded in the data, no handling of missing data was used."* **(Lacaille 2026, p.4)**<br><br>Justificativa: os dados estão disponíveis e completos para praticamente todos os participantes. |
| 4.2 Havia dados completos sobre o desfecho para todos, ou quase todos, os participantes? | Sim<br>Citação: *"No missing data were noted for the outcomes included in this analysis. As most variables were built using events recorded in the data, no handling of missing data was used."* **(Lacaille 2026, p.4)**<br><br>Justificativa: os dados estão disponíveis e completos para praticamente todos os participantes. |
| 4.3 Havia dados completos sobre as variáveis de confusão importantes para todos, ou quase todos, os participantes? | Não<br>Justificativa: o estudo não abordou a coleta e o controle de variáveis de confusão nas análises realizadas. |

| | |
|---|---|
| 4.4 Se Não/Provavelmente não/Sem informação à 4.1, 4.2 ou 4.3: O resultado avaliado se baseia em uma análise de casos completos? | Não<br>Justificativa: o resultado avaliado não se baseia em uma análise de casos completos. |
| 4.5 Se Sim/Provavelmente sim/Sem informação à 4.4: A exclusão da análise por dados ausentes (na intervenção, nos fatores de confusão ou no desfecho) provavelmente estava relacionada ao valor real do desfecho? | Não aplicável |
| 4.6 Se Sim/Provavelmente sim/Sem informação à 4.5: A relação entre o desfecho e a ausência de dados provavelmente é explicada pelas variáveis incluídas no modelo de análise? | Não aplicável |
| 4.7 Se Não/Provavelmente não à 4.4: A análise se baseou na imputação de valores ausentes? | Não aplicável |
| 4.8 Se Sim/Provavelmente sim à 4.7: É razoável supor que os dados estavam “ausentes ao acaso” (MAR) ou “completamente ausentes ao acaso” (MCAR)? | Não aplicável |
| 4.9 Se Sim/Provavelmente sim à 4.8: A imputação foi realizada de forma apropriada? | Não aplicável |
| 4.10 Se Não/Provavelmente não/Sem informação à 4.7: Foi utilizado um método alternativo apropriado para corrigir o viés devido a dados ausentes? | Não aplicável |
| 4.11 Se Provavelmente não/Não/Sem informação à 4.1, 4.2 ou 4.3 E (Sim/Provavelmente sim/Sem informação à 4.5, OU resposta “não substancial/substancial”/Sem informação à 4.9, OU idem à 4.10): Há evidências de que o resultado não foi enviesado por dados ausentes? | Não aplicável |
| Julgamento do risco de viés | Risco de viés baixo |
| **Domínio 5: Viés na mensuração do desfecho** | |

| | |
|---|---|
| 5.1 A mensuração ou apuração do desfecho poderia ter diferido entre os grupos de intervenção? | Provavelmente não<br>Citação: *"Hospitalizations... were identified on the basis of diagnosis-related groups (DRGs)." "Hospitalizations... were divided between day hospital admissions... more than 1-day hospitalizations... hospitalizations at home... and rehabilitation care."* **(Lacaille 2026, p.4)**<br><br>Justificativa: As hospitalizações foram identificadas por registros administrativos padronizados da base nacional (DRGs), utilizando critérios uniformes para todos os participantes. É improvável que o conhecimento da intervenção tenha influenciado a mensuração desse desfecho. |
| 5.2 Os avaliadores do desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo? | Provavelmente sim<br>Justificativa: é provável que os avaliadores do desfecho sabiam da intervenção recebida pelos participantes. |
| 5.3 Se Sim/Provavelmente sim/Sem informação à 5.2: A avaliação do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida? | Provavelmente não<br>Justificativa: a hospitalização é um desfecho objetivo, e sua avaliação provavelmente não foi influenciada pelo conhecimento do avaliador do desfecho sobre a intervenção recebida. |
| Julgamento do risco de viés | Risco de viés baixo |
| **Domínio 6: Viés na seleção do resultado relatado** | |
| 6.1 O resultado foi relatado de acordo com um plano de análise pré-determinado e disponível? | Não<br>Justificativa: não foi disponibilizado um plano de análise detalhado. |
| *É provável que o resultado numérico avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, dentre...* | |
| 6.2 ...múltiplas mensurações do desfecho (por exemplo, escalas, definições, momentos de avaliação) dentro do domínio do desfecho? | Provavelmente sim<br>Justificativa: o estudo descreve na seção de métodos que hospitalizações fariam parte dos desfechos avaliados. A hospitalização foi avaliada de diferentes formas, e não foi disponibilizado um plano de análise detalhado. |
| 6.3 ...múltiplas análises dos dados? | Provavelmente sim<br>Justificativa: o estudo descreve na seção de métodos que hospitalizações fariam parte dos desfechos avaliados. A hospitalização foi avaliada de diferentes formas, e não foi disponibilizado um plano de análise detalhado. |
| 6.4 ...múltiplos subgrupos? | Provavelmente sim<br>Justificativa: o estudo descreve na seção de métodos que hospitalizações fariam parte dos desfechos avaliados. A hospitalização foi avaliada de diferentes formas, e não foi disponibilizado um plano de análise detalhado. |
| Julgamento do risco de viés | Risco de viés crítico |
| **RISCO DE VIÉS GERAL DO DESFECHO** | **RISCO DE VIÉS CRÍTICO** |

| DESFECHO: EVENTOS ADVERSOS GRAVES | |
|---|---|
| **Domínio 1: Viés devido a fatores de confusão** | |
| 1.1 Os autores controlaram todos os fatores de confusão importantes para os quais isso era necessário? | Não sério<br>Citação: *"This study aimed to provide a description of patients with LAL-D, their treatment, and the burden of the disease in France."* **(Lacaille 2026, p.3)***"All analyses were descriptive."* **(Lacaille 2026, p.4)**<br><br>Justificativa: o estudo teve como objetivo principal descrever o quadro clínico de pessoas com deficiência de LAL. Não houve o intuito de testar hipóteses, tampouco realizar análises controladas por fatores de confusão relevantes. |
| 1.2 Se Sim/Provavelmente sim/"não substancial" à 1.1: Os fatores de confusão controlados (e para os quais o controle era necessário) foram medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo? | Não aplicável |
| 1.3 Se Sim/Provavelmente sim/"não substancial" à 1.1: Os autores controlaram alguma variável pós-intervenção que poderia ter sido afetada pela intervenção? | Não aplicável |
| 1.4 O uso de controles negativos, de análise quantitativa de viés, ou outras considerações, sugeriu confusão não controlada grave? | Provavelmente sim<br>Justificativa: o estudo provavelmente não utilizou controles negativos ou outras análises; entretanto, é provável que haja viés de confusão não controlada grave. |
| Julgamento do risco de viés | Risco de viés crítico |
| **Domínio 2: Viés na classificação das intervenções** | |
| 2.1 As estratégias de intervenção eram distinguíveis no momento em que o seguimento teria começado no ensaio-alvo ("target trial")? | Provavelmente não<br>Citação: *"For patients with the infantile form, the index date was the date of birth for those born after the start of the study period (2007–2020) and January 1, 2007, for those born before the start of the study period ."* **(Lacaille 2026, p. 4)**<br>*"Time between diagnosis and initiation of sebelipase alfa in years. Patients with a rapidly Progressive infantile form: 4,6 years (standard deviation, 6,9)"* **(Lacaille 2026, Table 3)**<br><br>Justificativa: a classificação para o grupo alfassebelipase é definida apenas quando o participante recebe a primeira dose, o que pode ter acontecido anos depois do início do acompanhamento do estudo, como é o caso dos participantes que não receberam alfassebelipase no contexto de um ensaio clínico (n=5), após a aprovação sanitária do medicamento em 2015. Dessa forma, é possível que tenha passado anos entre o diagnóstico e a primeira dose para alguns participantes do grupo alfassebelipase. |

| | |
|---|---|
| 2.2 Se Não/Provavelmente não/Sem informação à 2.1: Todos, ou quase todos, os eventos de desfecho ocorreram após as estratégias de intervenção e de comparação poderem ser distinguidas? | Provavelmente não<br>Citação: *"For patients with the infantile form, the index date was the date of birth for those born after the start of the study period (2007–2020) and January 1, 2007, for those born before the start of the study period ."* **(Lacaille 2026, p. 4)**<br>*"Time between diagnosis and initiation of sebelipase alfa in years. Patients with a rapidly Progressive infantile form: 4,6 years (standard deviation, 6,9)"* **(Lacaille 2026, Table 3)**<br><br>Justificativa: considerando que a classificação para o grupo alfassebelipase foi definida apenas quando o participante recebeu a primeira dose, e, considerando que estes participantes começaram a ser acompanhados quando do seu nascimento, é possível que tenha havido óbitos antes da atribuição dos participantes aos grupos alfassebelipase ou nenhum tratamento. |
| 2.3 Se Não/Provavelmente não/Sem informação à 2.2: A análise evitou os problemas decorrentes de estratégias de intervenção não distinguíveis no início do seguimento? | Não<br>Justificativa: não foram adotadas análises para a correção de problemas relacionados à distinção das estratégias de intervenção. |
| 2.4 A classificação do status da intervenção foi influenciada pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho? | Sim<br>Justificativa: a ausência de mascaramento pode ter influenciado a classificação do status da intervenção, considerando que o desfecho eventos adversos graves é muito frequente em lactentes que não são tratados com alfassebelipase. |
| 2.5 Outros erros de classificação (não influenciados pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho) foram prováveis? | Sem informação |
| Julgamento do risco de viés | Risco de viés crítico |
| **Domínio 3: Viés na seleção dos participantes para o estudo (ou para a análise)** | |
| A. Perguntas sobre viés do usuário prevalente e tempo imortal | |
| 3.1 O seguimento considerado na análise começou no início das estratégias de intervenção comparadas? | Provavelmente sim<br>Citação: *"For patients with the infantile form, the index date was the date of birth for those born after the start of the study period (2007–2020) and January 1, 2007, for those born before the start of the study period . The post-index period was the time from the index date until death or the end of the study period."* **(Lacaille 2026, p. 4)**<br><br>Justificativa: o seguimento parece iniciar para todos os participantes a partir do nascimento, e finalizar quando do óbito ou finalização do estudo. Entretanto, não fica claro no texto como a análise da sobrevida (curva de Kaplan-Meier) considerou o tempo em relação ao início real do tratamento. |

| | |
|---|---|
| 3.2 Se Sim/Provavelmente sim à 3.1: Eventos de desfecho ocorridos durante um período de seguimento após o início das intervenções foram excluídos da análise? | Não<br>Citação: *"For patients with the infantile form, the index date was the date of birth for those born after the start of the study period (2007–2020) and January 1, 2007, for those born before the start of the study period ."* **(Lacaille 2026, p. 4)**<br><br>Justificativa: o seguimento parece iniciar para todos os participantes a partir do nascimento. Nesse sentido, é improvável que eventos ocorridos durante um período de tempo após o início do tratamento com alfassebelipase tenham sido excluídos da análise. |
| B. Perguntas sobre outros tipos de viés de seleção | |
| 3.3 A seleção dos participantes para o estudo (ou para a análise) baseou-se em características dos participantes observadas após o início da intervenção (além das situações abordadas em 3.1 e 3.2)? | Provavelmente sim<br>Citação: *"Male and female patients were included if they had at least one recorded diagnosis code for LAL-D (ICD-10 E75.5B [WD] or E75.5C [CESD]) or at least one administration of sebelipase alfa during the study period. The diagnosis date was the date of the first record of LAL-D as a long-term. disease qualifying for complete reimbursement of medical care (ICD-10 E75.5 [other lipid stor- age disorders], E75.5B, or E75.5C) or the first administration of sebelipase alfa, whichever occurred first."* **(Lacaille 2026, p.4)**<br><br>*""The SNDS lacks detailed clinical data and includes potential biases arising from coding errors or incomplete data, particularly in diagnostic and procedural coding. Also, diagnosis codes are recorded only in the inpatient setting."* **(Lacaille 2026, p.13)**<br><br>Justificativa: considerando que lactentes não tratados podem morrer antes dos 6 meses de idade, é possível que casos como estes possam não ter sido registrados no SNDS. Esta é uma característica observada após o nascimento (ou seja, após o início do estudo), onde os participantes teriam que sobreviver tempo suficiente para serem codificados no banco de dados. |
| 3.4 Se Sim/Provavelmente sim à 3.3: As variáveis pós-intervenção que influenciaram a seleção provavelmente estavam associadas à intervenção? | Provavelmente sim<br>Justificativa: para serem classificados como tratados, os participantes precisariam sobreviver até a primeira infusão. |
| 3.5 Se Sim/Provavelmente sim à 3.4: As variáveis pós-intervenção que influenciaram a seleção provavelmente foram influenciadas pelo desfecho ou por uma causa do desfecho? | Sim<br>Justificativa: o desfecho de interesse é eventos adversos graves, que podem estar relacionados à mortalidade e muitos participantes provavelmente tiveram que sobreviver tempo suficiente até serem registrados no banco de dados. |
| C. Perguntas sobre a análise, análises de sensibilidade e gravidade do problema | |

| | |
|---|---|
| 3.6 Se "Não, com risco substancial" à 3.1, ou Sim/Provavelmente sim à 3.5: É provável que a análise tenha corrigido todos os potenciais vieses de seleção identificados acima? | Não<br>Citação: *"This study aimed to provide a description of patients with LAL-D, their treatment, and the burden of the disease in France."* **(Lacaille 2026, p.3)** *"All analyses were descriptive."* **(Lacaille 2026, p.4)**<br><br>Justificativa: o estudo teve como objetivo principal descrever o quadro clínico de pessoas com deficiência de LAL. Não houve o intuito de testar hipóteses, tampouco realizar análises para a correção de vieses de seleção. |
| 3.7 Se Não/Provavelmente não/Sem informação à 3.6: As análises de sensibilidade demonstraram que o provável impacto dos potenciais vieses de seleção identificados acima foi mínimo? | Não<br>Citação: *"This study aimed to provide a description of patients with LAL-D, their treatment, and the burden of the disease in France."* **(Lacaille 2026, p.3)** *"All analyses were descriptive."* **(Lacaille 2026, p.4)**<br><br>Justificativa: o estudo teve como objetivo principal descrever o quadro clínico de pessoas com deficiência de LAL. Não houve o intuito de testar hipóteses, tampouco realizar análises de sensibilidade. |
| 3.8 Se Não/Provavelmente não/Sem informação à 3.7: Os potenciais vieses de seleção identificados acima foram suficientemente graves para que o resultado não devesse ser incluído em uma síntese quantitativa? | Sem informação<br>Justificativa: não há informações suficientemente relatadas para julgar que os vieses de seleção foram graves a ponto de desconsiderar os resultados em uma síntese quantitativa. |
| Julgamento do risco de viés | Risco de viés sério |
| **Domínio 4: Viés devido a dados ausentes** | |
| 4.1 Havia dados completos sobre o status da intervenção para todos, ou quase todos, os participantes? | Sim<br>Citação: *"No missing data were noted for the outcomes included in this analysis. As most variables were built using events recorded in the data, no handling of missing data was used."* **(Lacaille 2026, p.4)**<br><br>Justificativa: os dados estão disponíveis e completos para praticamente todos os participantes. |
| 4.2 Havia dados completos sobre o desfecho para todos, ou quase todos, os participantes? | Sim<br>Citação: *"No missing data were noted for the outcomes included in this analysis. As most variables were built using events recorded in the data, no handling of missing data was used."* **(Lacaille 2026, p.4)**<br><br>Justificativa: os dados estão disponíveis e completos para praticamente todos os participantes. |
| 4.3 Havia dados completos sobre as variáveis de confusão importantes para todos, ou quase todos, os participantes? | Não<br>Justificativa: o estudo não abordou a coleta e o controle de variáveis de confusão nas análises realizadas. |

| | |
|---|---|
| 4.4 Se Não/Provavelmente não/Sem informação à 4.1, 4.2 ou 4.3: O resultado avaliado se baseia em uma análise de casos completos? | Não<br>Justificativa: o resultado avaliado não se baseia em uma análise de casos completos. |
| 4.5 Se Sim/Provavelmente sim/Sem informação à 4.4: A exclusão da análise por dados ausentes (na intervenção, nos fatores de confusão ou no desfecho) provavelmente estava relacionada ao valor real do desfecho? | Não aplicável |
| 4.6 Se Sim/Provavelmente sim/Sem informação à 4.5: A relação entre o desfecho e a ausência de dados provavelmente é explicada pelas variáveis incluídas no modelo de análise? | Não aplicável |
| 4.7 Se Não/Provavelmente não à 4.4: A análise se baseou na imputação de valores ausentes? | Não aplicável |
| 4.8 Se Sim/Provavelmente sim à 4.7: É razoável supor que os dados estavam “ausentes ao acaso” (MAR) ou “completamente ausentes ao acaso” (MCAR)? | Não aplicável |
| 4.9 Se Sim/Provavelmente sim à 4.8: A imputação foi realizada de forma apropriada? | Não aplicável |
| 4.10 Se Não/Provavelmente não/Sem informação à 4.7: Foi utilizado um método alternativo apropriado para corrigir o viés devido a dados ausentes? | Não aplicável |
| 4.11 Se Provavelmente não/Não/Sem informação à 4.1, 4.2 ou 4.3 E (Sim/Provavelmente sim/Sem informação à 4.5, OU resposta “não substancial/substancial”/Sem informação à 4.9, OU idem à 4.10): Há evidências de que o resultado não foi enviesado por dados ausentes? | Não aplicável |
| Julgamento do risco de viés | Risco de viés baixo |
| **Domínio 5: Viés na mensuração do desfecho** | |

| | |
|---|---|
| 5.1 A mensuração ou apuração do desfecho poderia ter diferido entre os grupos de intervenção? | Provavelmente sim<br>Citação: *"... 6 had at least one record of sepsis"*<br><br>**(Lacaille, 2026, p.9)**<br><br>Justificativa: os dados referentes à frequência de eventos adversos graves foram relatados de maneira narrativa, sem discriminar os grupos de tratamento. É provável que o conhecimento da intervenção tenha influenciado a mensuração desse desfecho. |
| 5.2 Os avaliadores do desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo? | Provavelmente sim<br>Justificativa: é provável que os avaliadores do desfecho sabiam da intervenção recebida pelos participantes. |
| 5.3 Se Sim/Provavelmente sim/Sem informação à 5.2: A avaliação do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida? | Provavelmente sim<br><br>Justificativa: dados referentes à ocorrência de eventos adversos graves podem ter sido obtidos por meio de relato dos pais, e sua avaliação pode ter sido influenciada pelo conhecimento do avaliador do desfecho sobre a intervenção recebida. |
| Julgamento do risco de viés | Risco de viés crítico |
| **Domínio 6: Viés na seleção do resultado relatado** | |
| 6.1 O resultado foi relatado de acordo com um plano de análise pré-determinado e disponível? | Não<br>Justificativa: não foi disponibilizado um plano de análise detalhado. |
| *É provável que o resultado numérico avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, dentre...* | |
| 6.2 ...múltiplas mensurações do desfecho (por exemplo, escalas, definições, momentos de avaliação) dentro do domínio do desfecho? | Provavelmente sim<br><br>Citação: *"Outcomes included patient characteristics, management and progression of LAL-D (i.e., symptoms and comorbidities, treatments and procedures, and clinical events and death)"*<br><br>Justificativa: o estudo descreve na seção de métodos que sintomas, eventos clínicos e morte, características da progressão da doença, fariam parte dos desfechos avaliados. Não foi disponibilizado um plano de análise detalhado. |
| 6.3 ...múltiplas análises dos dados? | Provavelmente sim<br><br>Citação: *"Outcomes included patient characteristics, management and progression of LAL-D (i.e., symptoms and comorbidities, treatments and procedures, and clinical events and death)"*<br><br>Justificativa: o estudo descreve na seção de métodos que sintomas, eventos clínicos e morte, características da progressão da doença, fariam parte dos desfechos avaliados. Não foi disponibilizado um plano de análise detalhado. |
| 6.4 ...múltiplos subgrupos? | Provavelmente sim<br><br>Citação: *"Outcomes included patient characteristics, management and progression of LAL-D (i.e., symptoms and comorbidities, treatments and procedures, and clinical events and death)"* |

| | |
|---|---|
| | Justificativa: o estudo descreve na seção de métodos que sintomas, eventos clínicos e morte, características da progressão da doença, fariam parte dos desfechos avaliados. Não foi disponibilizado um plano de análise detalhado. |
| Julgamento do risco de viés | Risco de viés crítico |
| **RISCO DE VIÉS GERAL DO DESFECHO** | **RISCO DE VIÉS CRÍTICO** |

## **ANEXO V.** Resultados do estudo de coorte retrospectivo incluído

| **Estudo /desfecho** | **Lacaille 2026** |
|---|---|
| **Mortalidade** | Grupo alfassebelipase (n=10): 0/10<br>Grupo nenhum tratamento ativo (n=7)n=3/7 (43%) (mortes ocorridas antes de 2 anos de idade) |
| **Hospitalização** | *Hospitalização com duração superior a um dia*<br>● Grupo alfassebelipase (n=10)<br>≥ 1 admissão: 10/10 (100%)<br>Tempo de admissão. Média (desvio padrão): 6,9 dias (7)<br>● Grupo nenhum tratamento ativo (n=7)<br>≥ 1 admissão: 6/7 (86%)<br>Tempo de admissão. Média (desvio padrão): 9,6 dias (9,8)<br><br>*Admissão em hospital-dia em contexto de internação em clínica médica, cirúrgica e obstétrica incluindo tratamento com alfassebelipase*<br>● Grupo alfassebelipase (n=10)<br>≥ 1 admissão: 10/10<br>Nº de admissões (por participante-ano): 21,7<br>● Grupo nenhum tratamento ativo (n=7)<br>≥ 1 admissão: 5/7 (71%)<br>Nº de admissões (por participante-ano): 0,4<br><br>**Análise restrita a participantes com idade entre 18 e 60 anos no período do estudo.*<br>*Dados extraídos do estudo de Lacaille 2026, Tabela 4* |

| | |
|---|---|
| **Eventos adversos graves** | 6 participantes apresentaram pelo menos um episódio de sepse.<br>Dados extraídos do estudo de Lacaille 2026, p.9 (não foi apresentada a frequência por grupo de comparação) |
| **Marcadores de lesão hepática** | Desfecho não relatado |
| **Necessidade de suporte nutricional** | Desfecho não avaliado |
| **Estado nutricional e status de crescimento** | Desfecho não avaliado |
| **Qualidade de vida** | Desfecho não avaliado |
| **Qualquer evento adverso** | Desfecho não avaliado |

**ANEXO VI.** Informações sobre os estudos clínicos de fase 2 de braço único excluídos

Dois estudos clínicos de fase 2 de braço único, com resultados publicados entre 2017 e 2021, avaliaram o uso de alfassebelipase em 19 lactentes com deficiência de LAL de início precoce.[25,26] Os autores destes estudos fizeram uma análise posterior comparando os a sobrevida dos 19 participantes tratados com alfassebelipase destes estudos com o relato contendo 21 lactentes com deficiência de LAL e com falha no crescimento, e que não receberam nenhum tipo de tratamento. Esta análise comparou, assim, pacientes agregados dos dois estudos clínicos de fase 2 *versus* pacientes do estudo de coorte retrospectivo e que receberam cuidados em momentos diferentes ao longo dos anos. Mudanças no padrão de cuidado médico ao longo dos anos tornam este tipo de comparação "não-concorrente" pouco confiável. As principais características e resultados dos dois estudos clínicos de fase 2 de braço único estão apresentadas no quadro a seguir.

| **Estudo** | **Jones, 2017 (VITAL)[25]** | **Vijay, 2021 (CL08)[26]** |
|---|---|---|
| **Delineamento** | Ensaio clínico fase 2/3, aberto de braço único (sem comparador), de escalonamento de dose intra-paciente. | Ensaio clínico fase 2, aberto, de braço único (sem comparador), de escalonamento de dose intra-paciente |
| **Registro do protocolo** | NCT01371825 | NCT02193867 |
| **Local / período** | • 12 centros em 9 países (Reino Unido, Estados Unidos da América, França, Turquia, Arábia Saudita, Taiwan, Itália e Egito)<br>• Abril de 2011 a janeiro de 2016 | • 5 centros em 4 países (EUA, Finlândia, Reino Unido e Itália)<br>• Junho de 2014 a maio 2016 |
| **Participantes** | • Deficiência de LAL confirmada (teste de atividade enzimática e/ou análise de mutação no gene *LIPA*)<br>• Falha no crescimento ou outra evidência de progressão rápida da doença, de início antes dos 6 meses de idade<br>• Idade: 3 meses (variação: 1,1 a 5,8 meses)<br>• Amostra: 9 participantes | • Deficiência de LAL<br>• Idade: 2,8 meses (variação: 0,5 a 4 meses)<br>• Sinais ou sintomas de rápida progressão da doença, requerendo intervenção médica urgente, incluindo, mas não limitados a: distensão abdominal e hepatomegalia, falha no crescimento, distúrbio de coagulação, anemia grave, um irmão (ã) com deficiência de LAL de progressão rápida.<br>• Amostra:10 participantes |

| | | |
|---|---|---|
| **Alfassebelipase** | Infusão de 0,35 mg/kg, uma vez por semana, com escalonamento de dose para 3 mg/kg, com base na resposta clínica<br>Um escalonamento para 5 mg/kg uma vez por semana foi permitido após discussão entre pesquisador e financiador do estudo, quando da ausência de resposta clínica<br><br>Sete participantes tiveram doses escaladas para doses semanais de 1 mg/kg, 3 mg/kg ou 5 mg/kg. Um participante com anticorpos neutralizantes e melhora menor do que a esperada no crescimento recebeu aumento de dose para 5 mg/kg. Outro participante com parâmetros laboratoriais insatisfatórios também recebeu aumento de dose para 5 mg/kg. O primeiro escalonamento de dose para 1,0 mg/kg foi realizado após ≥ 4 infusões | Infusão de 1,0 mg/kg, com escalonamento de dose para 3,0 mg/kg para participantes que atendiam a critérios específicos. A dose de 5,0 mg/kg foi considerada para os participantes que continuaram a atender aos critérios. Participantes do Reino Unido poderiam ser considerados para escalonamento de dose para 7,5 mg/kg qw se uma revisão criteriosa do caso indicasse progressão da doença na dose de 0,5 mg/kg. O primeiro escalonamento de dose para 3,0 mg/kg foi realizado após ≥ 4 infusões. |
| **Desfecho: sobrevida** | • 12 meses de idade: 67% (3 óbitos avaliados como improvavelmente relacionados ao tratamento)<br>• 60 meses de idade: 43% | • 12 meses de idade: 90% (2 óbitos avaliados como improvavelmente relacionados ao tratamento) |
| **Desfecho: eventos adversos graves** | Frequência de participantes com eventos adversos graves em 260 semanas: 9/9 (100%) | Frequência de participantes com eventos adversos graves em 148 semanas: 10/10 (100%) |
| **Desfecho: marcadores de lesão hepática** | • ALT, U/L. Mediana (amplitude)<br>Baseline (n=9): 145,0 (16,0 a 297,0)<br>12 semanas (n=5): 27,0 (15,0 a 44,0)<br>60 semanas (n=4): 33,0 (29,0 a 42,0)<br>240 semanas (n=1): 26,0 (26,0 a 26,0)<br><br>• AST**,** U/L. Mediana (amplitude)<br>Baseline (n=9): 125,0 (71,0 a 716,0)<br>12 semanas (n=5): 44,0 (33,0 a 75,0)<br>60 semanas (n=4): 43,0 (37,0 a 58,0)<br>240 semanas (n=1): 41,0 (41,0 a 41,0)<br><br>• GGT, U/L. Mediana (amplitude)<br>Baseline (n=8): 46,5 (14,0 a 1000,0)<br>12 semanas (n=5): 14,0 (10,0 a 122,0)<br>60 semanas (n=4): 13,0 (9,0 a 13,0) | • ALT, U/L. Mediana (amplitude)<br>Baseline (n=10): 37,0 (28 a 248)<br>156 semanas (n=5): 29 (22 a 106)<br><br>• AST, U/L. Mediana (amplitude)<br>Baseline (n=9): 99,5 (56 a 441)<br>156 semanas (n=5): 44 (38 a 110)<br><br>• Bilirrubina total, µmol/L. Mediana (amplitude)<br>Baseline (= 9): 12,0 (4 a 52). |

| | | |
|---|---|---|
| | • Bilirrubina total, µmol/L. Mediana (amplitude)<br>Baseline (n=8): 130,67 (200,61)<br>12 semanas (n=4): 3,57 (2,0 a 10,0)<br>60 semanas (n=4): 2,50 (2,0 a 3,0) | |
| **Desfecho: necessidade de suporte nutricional** | • 12 meses: 2 participantes deixaram de necessitar de suporte nutricional (n=2/6)<br>• após 24 meses: nenhum dos participantes estava recebendo nutrição parenteral (n=0/5); 4 participantes permaneciam utilizando fórmula enteral com triglicerídeos de cadeia média associada à dieta (n=4/5); 1 dos participantes seguia dieta irrestrita (n=1/5). | Desfecho não avaliado |
| **Desfecho: estado nutricional e *status* de crescimento** | • Frequência de participantes com critérios de atraso no crescimento<br>Baseline (n=4/8): 50%<br>12 semanas (n=1/6): 17%<br>48 semanas (n=1/4): 25%<br>• Frequência de participantes com desnutrição aguda<br>Baseline (n=2/8): 25%<br>12 semanas (1/6): 17%<br>48 semanas (n=0/4): 0%<br>• Frequência de participantes com baixo peso<br>Baseline (n=2/8): 25%<br>12 semanas (n=3/6): 50%<br>48 semanas (n=0/4): 0%<br><br>• Peso para idade, *z score.* Mediana (amplitude)<br>Baseline (n=8): - 1,875 (- 4,79 a 0,74)<br>240 semanas (n=5): - 0,669 (- 1,41 a 1,87)<br>• Comprimento para idade, *z score*. Mediana (amplitude)<br>Baseline (n=8): - 2,290 (- 3,91 a 0,87)<br>240 semanas (n=5): - 0,386 (- 1,90 a 1,76)<br>• Circunferência do braço para idade, *z score*. Mediana (variação)<br>Baseline (n=4): - 4,450 (- 5,98 a - 2,50)<br>84 semanas (n=3): - 0,490 (- 1,96 a 0,43) | • Peso, *z score para a idade.* Mediana (amplitude)<br>Baseline (n=10): −2,515 (−4,45 a 0,84)<br>156 semanas (n=5): 0,711 (−0,51 a 1,08)<br><br>• Comprimento para idade, *z score.* Mediana (amplitude)<br>Baseline (n=9): −1,900 (−3,20 a 0,47)<br>156 semanas (n=5): 0,209 (−1,20 a 0,73)<br><br>• Circunferência do braço para idade. Mediana (amplitude)<br>Baseline (n=5): −4,200 (−5,88 a −1,73)<br>84 semanas (n=5): 0,190 (−1,42 a 1,08) |
| **Desfecho: qualquer evento adverso** | Frequência de participantes que apresentou qualquer evento adverso em 260 semanas: n = 9/9 (100%) | Frequência de participantes que apresentou qualquer evento adverso em 148 semanas: n=10/10 (100%) |

| | | |
|---|---|---|
| **Conflitos de interesse** | Um ou mais autores receberam recursos e/ou apoio para viagens da Alexion Pharmaceuticals, Inc. Dois autores são funcionários da Alexion Pharmaceuticals, Inc. Três autores são ex-funcionários da Synageva BioPharma Corp. Um dos autores é funcionário da Sanofi Genzyme. | Um ou mais autores receberam recursos, ou são funcionários que possuem ações da Alexion Pharmaceuticals, Inc. |
| **Fontes de financiamento** | Alexion Pharmaceuticals, Inc. (forneceu o medicamento, desenhou e conduziu o estudo, coletou e analisou os dados, financiou o suporte de redação médica). | Alexion Pharmaceuticals, Inc. |

*ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; GGT: gama-glutamiltransferase; LAL: lipase ácida lisossomal; LIPA: gene responsável pela produção da enzima LAL*