

# Nota Técnica 352537

Data de conclusão: 23/05/2025 14:00:03

## Paciente

---

**Idade:** 44 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** São Valentim do Sul/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** Juízo B do 2º Núcleo de Justiça 4.0 - RS

## Tecnologia 352537

---

**CID:** E74.0 - Doença de depósito de glicogênio

**Diagnóstico:** doença de depósito de glicogênio

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Laudo médico.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** ALFA-AVALGLICOSIDASE

**Via de administração:** EV

**Posologia:** alfa-avalglicosidase 1100 g (11 ampolas) de 15 em 15 dias, aplicar EV.

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Não

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** ALFA-AVALGLICOSIDASE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** no SUS, para pacientes com doença de Pompe do tipo precoce (início dos sintomas até 12 meses de idade) está disponível o medicamento alfa-avglicosidase. Além disso, está disponível o tratamento de suporte para todos os pacientes (1).

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** ALFA-AVALGLICOSIDASE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** ALFA-AVALGLICOSIDASE

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Evidências e resultados esperados

---

### Tecnologia: ALFA-AVALGLICOSIDASE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** A alfa-avalglicosidase é uma terapia de reposição enzimática (assim como a alfa-alglicosidase) desenvolvida com objetivo de aumentar a eficácia clínica alcançada com alfa-alglicosidase (4).

O ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de fase 3, de não inferioridade, chamado de COMET, avaliou a segurança e eficácia da alfa-avalglicosidase em pacientes com doença de Pompe de início tardio (5). Foram incluídos pacientes com idade  $\geq 3$  anos com doença de Pompe de início tardio confirmada enzimaticamente, que nunca haviam recebido tratamento. Cem participantes foram alocados aleatoriamente para alfa-avalglicosidase (n=51) ou alfa-alglicosidase (n=49). O desfecho primário foi a mudança da linha de base para a semana 49 na porcentagem de capacidade vital forçada (CVF%) prevista na posição vertical. O principal objetivo secundário era o efeito na resistência funcional, medida pelo teste de caminhada de 6 minutos (TC6). O tratamento com alfa-avalglicosidase resultou em uma melhora média de mínimos quadrados na CVF% vertical prevista de 2,89% (erro padrão, EP 0,88) em comparação com 0,46% (EP 0,93) com alfa-alglicosidase na semana 49 (diferença de 2,43%; IC95% -0,13 a 4,99). Com estes resultados foi possível demonstrar a não inferioridade do novo tratamento, porém não houve superioridade ( $P=0,063$ ); com isso, pelo protocolo incluir testagem hierarquizada de desfechos, testes subsequentes não eram previstos. Em relação ao teste de caminhada de 6 minutos, houve benefício com o uso alfa-avalglicosidase em comparação com alfa-alglicosidase, com maiores aumentos na distância percorrida (diferença de 30,01 metros; IC95% 1,33 a 58,69). Eventos adversos emergentes do tratamento potencialmente relacionados ao tratamento foram relatados em 23 (45%) de 51 participantes no grupo alfa-avalglicosidase e em 24 (49%) de 49 no grupo alfa-alglicosidase. Das cinco retiradas do ensaio, todas no grupo alfa-alglicosidase, quatro foram devido a eventos adversos, incluindo duas reações associadas à infusão. Eventos adversos sérios emergentes do tratamento foram relatados em oito (16%) participantes que receberam alfa-avalglicosidase e em 12 (25%) que receberam alfa-alglicosidase.

Posteriormente, foram reportados os resultados do tratamento com alfa-avalglicosidase durante a extensão do estudo COMET (6). No período de extensão, todos os pacientes passaram a receber 20 mg/kg de alfa-avalglicosidase a cada duas semanas. Os resultados de eficácia foram avaliados em 97 semanas e os resultados de segurança até o último acompanhamento, com corte de dados em 10 de fevereiro de 2021. O desfecho primário foi a alteração média dos mínimos quadrados (LS) da linha de base na porcentagem prevista de CVF. Os desfechos secundários incluíram a alteração média do LS da linha de base no TC6, força muscular, função motora, qualidade de vida e biomarcadores da doença. Segurança e tolerabilidade também foram avaliadas. Dos 100 participantes do período de tratamento duplo-cego, 95 entraram no período de extensão. Para os participantes que mudaram para alfa-avalglicosidase, a porcentagem de CVF prevista permaneceu estável (mudança média de LS [EP] da semana 49 para 97, 0,09 [0,88]) e a distância do TC6 melhorou (mudança média de LS [EP] da semana 49 para 97, 5,33 [10,81] m). Eventos adversos potencialmente relacionados ao tratamento foram relatados em 29 pacientes (56,9%) que continuaram com alfa-avalglicosidase e em 25 pacientes (56,8%) que mudaram.

Uma revisão sistemática da literatura do grupo Cochrane avaliou a TRE em pacientes com doença de Pompe de início tardio (7). Foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados (358

participantes) com duração de 12 a 78 semanas. Nenhum dos estudos incluídos avaliou dois desfechos considerados de maior relevância clínica: necessidade de suporte respiratório e uso de um dispositivo de auxílio à marcha ou cadeira de rodas. Em relação ao medicamento alfa-avalglucosidase, o único estudo foi aquele relato acima (estudo COMET). Os autores relataram que após 49 semanas, a alfa-avalglucosidase provavelmente melhora o TC6M em comparação com a alfa-avglicosidase (diferença mediana, DM, 30,02 metros, IC95% 1,84 a 58,20; evidência de certeza moderada) e alfa-avalglucosidase provavelmente faz pouca ou nenhuma diferença na porcentagem de CVF prevista em comparação com a avglicosidase alfa (MD 2,43%, IC95% -0,08 a 4,94; evidência de certeza moderada). A alfa-avalglucosidase pode fazer pouca ou nenhuma diferença nas reações à infusão (RR 0,78, IC95% 0,42 a 1,45), qualidade de vida (DM 0,77, IC95% -2,09 a 3,63) ou eventos adversos relacionados ao tratamento (RR 0,92, IC95% 0,61 a 1,40), todas evidências de baixa certeza.

| Item                                                                      | Descrição | Quantidade | Valor Unitário* | Valor Anual      |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|-----------------|------------------|
| ALFA-AVALGLICO100 MG PO LIOF275<br>SIDASE<br>SOL INJ IV CT FA<br>VD TRANS |           |            | R\$ 4.568,51    | R\$ 1.256.340,25 |

\*Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF,  $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$ . O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível. A alfa-avglicosidase é comercializada sob o nome comercial Nexvazyme® e está disponível em apresentação injetável. De acordo com a prescrição juntada ao processo e consulta à tabela CMED no site da ANVISA em outubro de 2024, foi elaborada a tabela acima com o custo de um ano de tratamento.

A CONITEC não avaliou especificamente a alfa-avglicosidase, porém há a avaliação da TRE em pacientes com doença de Pompe de início tardio com outro medicamento semelhante (alfa-avglicosidase), com avaliação econômica deste (2,3). Na última avaliação, de 2022, o demandante apresentou uma proposta de preço para incorporação da tecnologia no SUS de R\$ 1.070,00 por frasco-ampola de 50 mg de alfa-avglicosidase. O uso de alfa- avglicosidase esteve associado a ganho incremental de 1,94 anos de vida em comparação com cuidados usuais, e razão de custo-efetividade incremental de R\$ 3.678.296 por ano de vida ganho. Em modelo de Markov complementar, o uso de alfa-avglicosidase esteve associado a ganho incremental de 5,04 anos de vida e de 2,41 anos de vida ajustados para qualidade em comparação com cuidados usuais, resultando em razão de custoefetividade incremental de R\$ 1.545.165 por ano de vida ganho (AVG) e de R\$ 3.236.021 por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ). Em novos modelos, desenvolvidos pela CONITEC, os resultados obtidos para as razões de custo-efetividade incrementais foram R\$ 4.481.597,24/AVG (Modelo 1) e R\$ 2.590.476,76/AVG (Modelo 2) e de R\$ 5.189.584,85/AVAQ (Modelo 2), superiores àquelas apresentadas pelo demandante (3). O plenário da Conitec deliberou recomendar a não incorporação da alfa-avglicosidase para o tratamento da DP de início tardio, por considerar que as evidências clínicas mostraram benefícios modestos do medicamento e a tecnologia

apresentou um alto impacto orçamentário.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do sistema de saúde inglês, recomenda o uso de alfa-avalglucosidase como uma opção para tratar a doença de Pompe em bebês, crianças, jovens e adultos, somente se a empresa fornecer o medicamento de acordo com o acordo comercial de redução de preço. O comitê entendeu que a alfa-avalglucosidase é uma TRE alternativa que funciona da mesma forma que alfa-alglicosidase, com evidências limitadas sugerindo que alfa-avalglucosidase pode entrar nas células mais facilmente, reduzindo assim os níveis de glicogênio de forma mais eficiente do que alfa-avalglucosidase, com benefício clínico incerto (8).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** resultado semelhante ao medicamento que a parte já vem em uso para função respiratória (medida pela CVF) e possível benefício em locomoção (medida pelo TC6M). Pouca ou nenhuma diferença nas reações à infusão, qualidade de vida ou eventos adversos relacionados ao tratamento.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não Recomendada

## Conclusão

---

**Tecnologia:** ALFA-AVALGLICOSIDASE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** A tecnologia pleiteada (alfa-avalglucosidase) é uma das formas de realizar TRE na doença de Pompe, com resultados muito semelhantes em desfechos substitutos em comparação com o outro medicamento disponível para este fim (alfa-alglicosidase), já em uso pela parte autora. Não há evidência científica de que a troca de um medicamento pelo outro resultará em impacto clínico significativo.

Ainda, há de se pontuar que a parte autora está realizando tratamento em desacordo com o previsto no PCDT - uma vez que neste documento o critério de inclusão para TRE em doença de Pompe é “tipo precoce (início dos sintomas até 12 meses de idade)” e a paciente (pelo descrito no laudo médico) apresenta DP de início tardio. Ainda, a CONITEC já fez avaliações da TRE na condição da parte autora por duas vezes e em ambas as ocasiões houve recomendação de não incorporação ao SUS (2,3).

Por fim, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.

**Há evidências científicas?** Sim

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?** Não

**Referências bibliográficas:**

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Pompe. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2020/portaria-conjunta-pcdt-doena-de-pompe10-08-2020.pdf>
2. CONITEC. Alfa-alglicosidase como terapia de reposição enzimática para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado na doença de Pompe de início tardio (DPIT). Relatório Técnico nº 617. Fevereiro de 2021. Disponível em [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210602\\_relatorio\\_617\\_alfa-alglicosidase\\_dpit\\_p24.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210602_relatorio_617_alfa-alglicosidase_dpit_p24.pdf)
3. CONITEC. Alfa-alglicosidase para tratamento da doença de Pompe de início tardio. Relatório Técnico nº 769. Setembro de 2022. Disponível em [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220927\\_relatorio\\_769\\_alfaalglicosidase\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220927_relatorio_769_alfaalglicosidase_final.pdf)
4. Zhou Q, Avila LZ, Konowicz PA, et al. Glycan structure determinants for cation-independent mannose 6-phosphate receptor binding and cellular uptake of a recombinant protein. *Bioconj Chem* 2013; 24: 2025–35.
5. Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, Ladha S, Mozaffar T, Straub V, Toscano A, van der Ploeg AT, Berger KI, Clemens PR, Chien YH, Day JW, Illarioshkin S, Roberts M, Attarian S, Borges JL, Bouhour F, Choi YC, Erdem-Ozdamar S, Goker-Alpan O, Kostera-Pruszczyk A, Haack KA, Hug C, Huynh-Ba O, Johnson J, Thibault N, Zhou T, Dimachkie MM, Schoser B; COMET Investigator Group. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglicosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2021 Dec;20(12):1012-1026.
6. Kishnani PS, Diaz-Manera J, Toscano A, Clemens PR, Ladha S, Berger KI, Kushlaf H, Straub V, Carvalho G, Mozaffar T, Roberts M, Attarian S, Chien YH, Choi YC, Day JW, Erdem-Ozdamar S, Illarioshkin S, Goker-Alpan O, Kostera-Pruszczyk A, van der Ploeg AT, An Haack K, Huynh-Ba O, Tammireddy S, Thibault N, Zhou T, Dimachkie MM, Schoser B; COMET Investigator Group. Efficacy and Safety of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease After 97 Weeks: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023 Jun 1;80(6):558-567.
7. Dalmia S, Sharma R, Ramaswami U, Hughes D, Jahnke N, Cole D, Smith S, Remington T. Enzyme replacement therapy for late-onset Pompe disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Dec 12;12(12):CD012993.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Avalglucosidase alfa for treating Pompe disease. Technology appraisal guidance. Reference number:TA821. Published: 24 August 2022. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta821/chapter/1-Recommendations>

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

## **Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não**

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico informando o diagnóstico de glicogenose tipo II (doença de Pompe forma adulta). Vem em tratamento com o medicamento alfa- $\alpha$ -glicosidase e pleiteia a troca do mesmo pelo medicamento alfa- $\alpha$ -glucosidase, por possíveis benefícios citados no laudo médico em novo estudo científico. Ainda, no laudo médico é colocado que “a paciente, caso não receba medicação nos termos descritos abaixo terá piora da força muscular, dos movimentos, da qualidade de vida, assim como tem grande risco de morrer de insuficiência respiratória, portanto morte por insuficiência respiratória”.

A doença de Pompe (DP), também conhecida como glicogenose tipo II ou deficiência de maltase ácida é uma doença genética rara, de acometimento neuromuscular progressivo e frequentemente fatal nas formas mais graves, causada por variantes patogênicas bialélicas no gene GAA, localizado no cromossomo 17q25.2-q25.3. Em consequência, existe atividade deficiente da alfa glicosidase ácida (sinônimo: maltase ácida), enzima lisossômica que libera glicose a partir do glicogênio, conforme a demanda de energia celular. A deficiência dessa enzima leva a um acúmulo de glicogênio dentro dos lisossomos e do citoplasma de múltiplos tecidos, incluindo a musculatura lisa, esquelética e cardíaca. Esse acúmulo acaba danificando o funcionamento celular e destruindo as células, por hipertrofia e ruptura dos lisossomos. Associa-se a esse processo fisiopatológico um acúmulo do material a ser processado pelas vias autofágicas. A confirmação do diagnóstico de DP envolve exames bioquímicos ou genéticos que deverão ser realizados sempre que houver suspeita clínica ou laboratorial dessa doença (1).

O tratamento de suporte deve ser oferecido a todo paciente com DP, independente da forma clínica, idade ou estágio da doença. A prevenção primária das manifestações clínicas e o tratamento das manifestações já estabelecidas na DP são realizados com a terapia de reposição enzimática (TRE) para a forma precoce, administrando-se ao paciente uma maltase ácida recombinante humana (alfa- $\alpha$ -glicosidase) produzida em células de ovário de hamsters chinês (CHO) (1).