Nota Técnica 443142

Data de conclusão: 10/12/2025 07:24:33

Paciente

Idade: 42 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Candiota/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 443142

CID: E74.0 - Doença de depósito de glicogênio

Diagnóstico: Doença de depósito de glicogênio (E74.0)

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 (Nexviazyme) 100 mg 32 frascos/mês Diluir o conteúdo de 16 frascos (1600 mg) em 500 mL de soro glicosado a 5% e aplicar EV a cada 2 semanas, conforme orientações da bula.

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-alglicosidase. 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: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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 (5).
A alfa-avalglicosidase é uma fonte exógena da enzima alfa-glicosidase ácida (GAA), necessária para a clivagem do glicogênio. Devido a uma deficiência ou ausência hereditária de GAA, o glicogênio se acumula nos tecidos de pacientes com doença de Pompe. A manose-6-fosfato (M6P) presente na alfa-avalglucosidase medeia a ligação aos receptores de M6P na superfície celular com alta afinidade. Após a ligação, a enzima é internalizada e transportada para os lisossomos, onde é ativada para aumentar a clivagem enzimática do glicogênio (6)
O ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de fase III, de não inferioridade, chamado de COMET, avaliou a segurança e eficácia da alfa-avalglicosidase em pacientes com doença de Pompe de início tardio (7). Foram incluídos pacientes com idade ?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 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); por isso, pelo protocolo de 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-alglucosidase. 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 (8). No período de extensão, todos os pacientes receberam 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-avalglucosidase, 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 m [10,81]). 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 terapia de reposição enzimática (TRE) em pacientes com doença de Pompe de início tardio (9). Foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados (358 participantes) com duração de 12 a 78 semanas. Nenhum dos estudos incluídos avaliou os 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 relatado acima (estudo COMET). Os autores relataram que após 49 semanas, a alfa-avalglicosidase provavelmente melhora o TC6M em comparação com a alfa-alglicosidase (diferença mediana, DM, 30,02 metros, IC95% 1,84 a 58,20; evidência de certeza moderada) e alfa-avalglicosidase provavelmente faz pouca ou nenhuma diferença na porcentagem de CVF prevista em comparação com a alfa-alglucosidase (MD 2,43%, IC95% -0,08 a 4,94; evidência de certeza moderada). A alfa-avalglicosidase 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 Total
ALFA-AVALGLICOSIDASE	100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS	384	R$ 4.570,05	R$ 1.754.899,2

* 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*(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-avalglicosidase é comercializada sob o nome comercial Nexviazyme e está disponível em apresentação injetável. De acordo com a prescrição juntada ao processo e consulta à tabela CMED no site da ANVISA em novembro de 2025, foi elaborada a tabela acima com o custo de um ano de tratamento.

A CONITEC não avaliou especificamente a alfa-avalglicosidase, porém há a avaliação da terapia de reposição enzimática em pacientes com doença de Pompe de início tardio com outro medicamento semelhante (alfa-alglicosidase), com avaliação econômica deste (3,4). 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-alglicosidase. O uso de alfa-alglicosidase esteve associado a ganho incremental de 1,94 anos de vida em comparação

com cuidados usuais, e razão de custo-efetividade incremental de R$3.678.296 por ano de vida ganho. Em modelo de Markov complementar, o uso de alfa-alglicosidase esteve associado a ganho incremental de 5,04 anos de vida e de 2,41 anos de vida ajustados para qualidade em comparação com cuidados usuais, resultando em razão de custo efetividade incremental de R$ 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 comissão deliberou a recomendação de não incorporação da alfa-alglicosidase 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 (10).

A Canada's Drug Agency (CDA-AMC) recomenda que a alfa-avalglicosidase seja reembolsada pelos planos públicos apenas para tratamento de longo prazo de pacientes com doença de Pompe de início tardio que tenham diagnóstico confirmado, sejam deambulantes e nunca tenham recebido alfa-alglicosidase ou não o tenham tolerado no primeiro ano, excluindo aqueles com cardiomiopatia hipertrófica específica de Pompe, doença avançada ou incapacidade de realizar medidas seriadas de capacidade vital forçada (CVF) entre 30% e 85% previstas. O reembolso deve ocorrer somente quando o preço de alfa-avalglicosidase for inferior ao de alfa-alglicosidase, uma vez que um ensaio clínico mostrou eficácia semelhante em desfechos respiratórios e de caminhada, sem evidência de benefício adicional relevante (11).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Resultado semelhante ao medicamento alfa-alglicosidade na função ventilatória (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. Sem diferença em desfechos clínicos maiores.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: ALFA-AVALGLICOSIDASE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A tecnologia pleiteada (alfa-avalglicosidase) é uma das formas de realizar terapia de reposição enzimática na doença de Pompe, com resultados muito semelhantes em desfechos substitutos em comparação com o outro medicamento para este fim (alfa-alglicosidase), já em uso pela parte autora.

Não há evidência científica de que a substituição de um medicamento pelo outro tenha ganho

clínico incremental significativo. Ainda, há de se pontuar que a parte autora está realizando tratamento não previsto no PCDT - uma vez que neste documento o critério de inclusão para terapia de reposição enzimática 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 terapia de reposição enzimática 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 importante pontuar que o esquema terapêutico pleiteado apresenta 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. 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/conitec/pt-br/midias/protocolos/protocolo_uso/portaria-conjunta-pcdt-doena-de-pompe10-08-2020.pdf
2. Lysosomal acid alpha-glucosidase deficiency (Pompe disease) – UpToDate. In: UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc. [citado 2025 Dec 9]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/lysosomal-acid-alpha-glucosidase-deficiency-pompe-disease-glycogen-storage-disease-ii-acid-maltase-deficiency
3. 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
4. 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
5. 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.
6. Avalglucosidase alfa. In: UpToDate [Internet]. Waltham (MA): Wolters Kluwer; 2025 [citado 2025 Dez 2]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/avalglucosidase-alfa-drug-information?search=alglucosidase%20alfa&topicRef=2905&source=see_link.
7. Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, Ladha S, Mozaffar T, Straub V, et al; COMET Investigator Group. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. Lancet Neurol. 2021;20(12):1012-26.
8.Kishnani PS, Diaz-Manera J, Toscano A, Clemens PR, Ladha S, Berger KI, et al; 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;80(6):558-67.
9. Dalmia S, Sharma R, Ramaswami U, Hughes D, Jahnke N, Cole D, Smith S, Remmington T.

Enzyme replacement therapy for late-onset Pompe disease. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Dec 12;12(12):CD012993.
10. 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
11. CADTH. Nexviazyme (avalglucosidase alfa) - CADTH final recommendation [Internet]. Ottawa (ON): CADTH; 2022 [citado 2025 Dez 2]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0703%20Nexviazyme%20-%20CADTH%20Final%20Rec-meta.pdf.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico (Evento 1, LAUDO10, página 1-2), a parte autora apresenta diagnóstico de glicogenose tipo II (doença de Pompe, CID E74). O documento registra que iniciou terapia de reposição enzimática com alfa-alglicosidase em março de 2018 (atualmente, em cumprimento de ordem judicial), sem resposta satisfatória e com progressão clínica. Exames acostados revelam baixa massa óssea para a idade (RX de densitometria óssea, Evento 1, EXMMED18, página 2), espirometria com VEF1 de 35-49% do previsto (Espirometria, Evento 1, EXMMED23, página 1) e pressões respiratórias máximas reduzidas (Evento 1, EXMMED21, página 1). Nesse contexto, pleiteia o uso da alfa-avalglicosidase.
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 (1). Trata-se de uma condição autossômica recessiva causada por variantes patogênicas no gene GAA, localizado no cromossomo 17q25.2–q25.3, que levam à ausência ou redução da atividade da enzima GAA, responsável pela degradação do glicogênio dentro dos lisossomos. A deficiência enzimática resulta em acúmulo patológico de glicogênio em diferentes tecidos, principalmente musculares, comprometendo sua função e levando à destruição celular progressiva (2).
Clinicamente, a doença de Pompe pode manifestar-se desde o período neonatal até a vida adulta. A forma infantil clássica apresenta início precoce, geralmente nos primeiros meses de vida, e caracteriza-se por cardiomiopatia hipertrófica, hipotonia grave, fraqueza generalizada, dificuldade alimentar, falha no crescimento e, frequentemente, hepatomegalia secundária à insuficiência cardíaca. Nessa forma, a creatina-quinase (CK) sérica costuma estar elevada e a biópsia muscular revela miopatia vacuolar com acúmulo lisossômico de glicogênio. Já a forma de início tardio, que pode surgir na infância, adolescência ou vida adulta, não apresenta cardiomiopatia e se manifesta predominantemente como uma miopatia esquelética progressiva, com fraqueza proximal dos músculos das cinturas pélvica e escapular e comprometimento diafragmático, resultando em insuficiência respiratória. A progressão é lenta, mas variável, podendo evoluir para dependência ventilatória e perda da deambulação (2).
O diagnóstico deve ser considerado em lactentes com hipotonia e cardiomegalia, ou em crianças e adultos com fraqueza muscular proximal associada a sintomas respiratórios sem causa aparente. A confirmação é realizada por dosagem da atividade enzimática de GAA em leucócitos ou sangue seco, preferencialmente com uso de acarbose para evitar interferências, sendo o diagnóstico confirmado por análise molecular do gene GAA (2). 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-alglicosidase) produzida em células de ovário de hamsters chinês (CHO) (1).