

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

NEXVIADYME (AVALGLUCOSIDASE ALFA)

Nexviadyme (avalglucosidase alfa) é indicado para a terapêutica de substituição enzimática de longo prazo para o tratamento de doentes com doença de Pompe (deficiência em alfa-glucosidase ácida)

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

26/08/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 16/08/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Avalglucosidase alfa

Nome do medicamento: Nexviadyme

Apresentações: Frasco para injetáveis – 1 Unidade, Pó para concentrado para solução para perfusão, 100mg, n.º registo 5840020.

Titular da AIM: Genzyme Europe, B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Nexviadyme (avalglucosidase alfa) é indicado para a terapêutica de substituição enzimática de longo prazo para o tratamento de doentes com doença de Pompe (deficiência em alfa-glucosidase ácida).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Nexviadyme (Avalglucosidase alfa) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para a terapêutica de substituição enzimática de longo prazo para o tratamento de doentes com doença de Pompe (deficiência em alfa-glucosidase ácida).

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de avalglucosidase alfa em comparação com o comparador alglucosidase alfa.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Nexviadyme (Alglucosidase alfa), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A doença de Pompe é uma doença hereditária do metabolismo do grupo das doenças lisossomais de sobrecarga. É uma doença genética, rara, crónica e progressiva, causada pela deficiência de atividade de uma enzima denominada alfa-glucosidase ácida (também chamada α -1,4-glucosidase ou maltase ácida), que existe no interior de um compartimento celular designado lisossoma. É codificada (“produzida”) pelo gene GAA, que se localiza no cromossoma 17. Esta enzima hidrolisa, (quebra) o glicogénio que se localiza dentro do lisossoma da célula, em glicose; o glicogénio é um açúcar composto, que constitui uma importante fonte de energia da célula. Alterações patogénicas (mutações) no gene GAA, podem levar à ausência ou à diminuição de atividade da alfa-glucosidase lisossomal, com a consequente acumulação de glicogénio essencialmente nas células musculares.

A doença de Pompe é uma doença neuromuscular, cuja gravidade varia com a idade de início de sintomas, a rapidez da sua progressão e envolvimento dos vários órgãos, especificamente do envolvimento muscular. A prevalência desta doença é em geral muito baixa. Em Portugal é de 0,17 por cada 100.000 nados-vivos.

A forma infantil mais rara ou forma de início de doença precoce (FIDP), é grave e tem um início no primeiro ano de vida. As manifestações clínicas habituais são cardiomegália (aumento do coração), fraqueza muscular progressiva, hipotonia, hepatomegália (fígado grande), macroglossia (língua grande) e insuficiência respiratória antes do ano de idade. Alguns doentes têm formas mais ligeiras em que só o sistema músculo-esquelético é afetado.

A forma de início tardia (FIDT) manifesta-se mais tarde, depois do ano de vida, na criança maior ou no adulto, e a sua gravidade está essencialmente relacionada com a atividade enzimática residual. Caracteriza-se por fraqueza muscular progressiva e insuficiência respiratória. O doente pode queixar-se de fraqueza muscular, câimbras, dor muscular e a criança pode ter história de atraso no desenvolvimento motor, enquanto os adultos podem queixar-se de dificuldades em subir as escadas, correr, levantar-se da cadeira ou do chão. Com a progressão da doença, a mastigação e a deglutição também podem ser afetadas, as complicações respiratórias tornam-se mais graves e os doentes podem necessitar de apoio com ventilador para melhorar a capacidade respiratória e dada a fraqueza muscular progressiva podem necessitar de uso de cadeira de rodas.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A avalglucosidase alfa é uma α -glucosidase ácida humana recombinante que fornece uma fonte exógena de α -glucosidase ácida. Esta é uma modificação da α -glucosidase alfa na qual aproximadamente 7 estruturas de hexamanose contendo, cada uma, 2 porções terminais de manose-6 -fosfato (bis-M6P) são conjugadas com resíduos de ácido siálico oxidado na α -glucosidase alfa. A avalglucosidase alfa apresenta um aumento de 15 vezes nas porções de M6P, comparativamente à α -glucosidase alfa. Foi demonstrado que a ligação aos recetores M6P na superfície celular ocorre através de grupos de hidratos de carbono na molécula α -glucosidase ácida, após a qual é interiorizada e transportada para os lisossomas, onde sofre clivagem proteolítica que resulta num aumento da atividade enzimática para degradar o glicogénio. A doença de Pompe é tratada com a terapêutica de substituição enzimática com a α -glucosidase alfa.

A CCTDLS publicou, em 2020, o relatório de atividades do ano de 2018, que engloba as atividades desenvolvidas pela Comissão no âmbito das doenças lisossomais de sobrecarga, entre as quais a DP. De acordo com este relatório existiam, em dezembro de 2018, 31 doentes com doença de Pompe em tratamento em Portugal.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Avaliou-se o benefício adicional de avalglucosidase alfa “para a terapêutica de substituição enzimática de longo prazo para o tratamento de doentes com doença de Pompe (deficiência em α -glucosidase ácida)”.

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação de avalglucosidase alfa.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes com doença de Pompe – forma infantil (subpopulação 1)	Avalglucosidase alfa	Alglucosidase alfa
Doentes com doença de Pompe – forma tardia (subpopulação 2)	Avalglucosidase alfa	Alglucosidase alfa

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 2. A Comissão classificou estas *medidas de resultado* por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Mortalidade	Crítica	9
Qualidade de Vida	Crítica	9
Dependência de suporte ventilatório	Crítica	9
Capacidade da marcha	Crítica	9
Sintomatologia respiratória associada ao Pompe	Crítica	8
Alterações na força muscular (escalas validadas)	Crítica	8
Atraso de desenvolvimento	Crítica	8
Insuficiência cardíaca (escala validada)	Crítica	8
Hipertrofia ventricular esquerda	Crítica	7
Progressão ponderal	Crítica	7
Sintomatologia gastrointestinal do Pompe (Ex. RGE)	Crítica	7
Variação dos testes de função respiratória	Importante	6
Mortalidade por eventos adversos	Crítica	9
Abandono do tratamento por eventos adversos	Crítica	8
Eventos adversos graves	Crítica	7
Eventos adversos	Importante	5

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu dois estudos (EFC14028 e ACT14132)² para suportar o benefício adicional de avalglucosidase alfa como terapêutica de substituição enzimática de longo prazo para o tratamento de doentes com doença de Pompe.

O estudo EFC14028 – COMET², foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 55 centros de 20 países (Portugal não participou), que incluiu 100 doentes com pelo menos 3 anos, com o diagnóstico de doença de Pompe, não previamente tratados, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem avalglucosidase alfa (n= 51), por perfusão endovenosa, na dose de 20 mg/Kg, cada duas semanas, ou alglucosidase alfa (n= 49), por perfusão endovenosa, na dose de 20 mg/Kg, cada duas semanas, e avaliou a variação, entre o basal e a semana 49, na percentagem da capacidade vital forçada prevista. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

O estudo ACT14132 – mini-COMET, foi um estudo de fase 2, aberto, multicêntrico, de coorte, de doses ascendentes, em doentes com doença de Pompe de início infantil, com idade inferior a 18 anos, que foram previamente tratados com alglucosidase alfa, e demonstraram declínio clínico (Estadio 1) ou resposta clínica sub-ótima (Estadio 2) na função respiratória, capacidades motoras, parâmetros cardíacos, e/ou início de ptose. No Estadio 1 foram incluídas duas coortes: a coorte 1 incluiu 6 doentes com doença de Pompe de início infantil que receberam avalglucosidase na dose de 20 mg/Kg cada duas semanas, durante 6 meses; a coorte 2 incluiu 5 doentes com doença de Pompe de início infantil que receberam avalglucosidase na dose de 40 mg/Kg cada duas semanas, durante 6 meses. Estas duas coortes avaliaram segurança e farmacocinética. No estadio 2, foram incluídos 11 doentes com doença de Pompe de início infantil (coorte 3), que foram aleatorizados para receberem avalglucosidase alfa, na dose de 40 mg/Kg, por via endovenosa, a cada duas semanas (n= 5), ou alglucosidase alfa, na dose de 20 mg/Kg, por via endovenosa, a cada duas semanas (n= 6), e avaliou segurança e farmacocinética. Este estudo, por ser não comparativo (coortes 1 e 2), ou incluir uma dose não aprovada de avalglucosidase alfa (coorte 3), foi considerado não relevante para a presente avaliação, pelo que não será descrito em detalhe neste relatório.

EFC14028 – COMET²

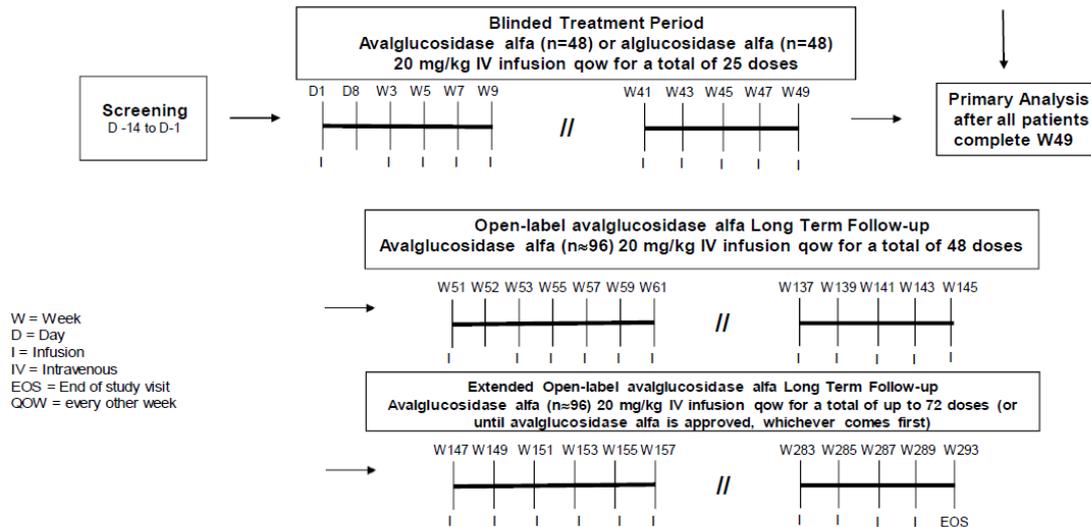
Desenho de estudo

O estudo EFC14028 – COMET², foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 55 centros de 20 países (Portugal não participou), que incluiu 100 doentes com pelo menos 3 anos, com o diagnóstico de doença de Pompe, não previamente tratados, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem avalglucosidase alfa (n= 51), por perfusão endovenosa, na dose de 20 mg/Kg, cada duas semanas, ou alglucosidase alfa (n= 49), por perfusão endovenosa, na dose de 20 mg/Kg, cada duas semanas, e avaliou a variação, entre o basal e a semana 49, na percentagem da capacidade vital forçada prevista (FVC).

O estudo incluiu quatro fases: fase de seleção (*screening*) com duração de até 14 dias, fase de tratamento em ocultação com duração de 49 semanas, fase de seguimento de tratamento com avalglucosidase de longo termo em desocultação até à semana 145, e fase de extensão de tratamento com avalglucosidase de longo termo em desocultação até à semana 293.

O desenho do estudo EFC14028 – COMET está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo EFC14028 – COMET*



Fonte: Extraído de referência 2

CrITÉRIOS de inclusÃO e exclusÃO

O estudo incluiu doentes adultos com doença de Pompe, tendo deficiªncia confirmada de alfa-glucosidase ácida de qualquer tecido e/ou duas mutações confirmadas do gene GAA.

Foram excluídos os doentes com menos de 3 anos, com hipertrofia cardíaca relacionada com a doença de Pompe, dependentes de cadeira de rodas, incapaz de percorrer uma distância de 40 metros sem parar, que necessitassem de ventilação invasiva, incapazes de efetuar o teste de avaliação da percentagem da capacidade vital forçada prevista, que tivessem sido previamente tratados para a doença de Pompe, ou que apresentassem doença orgânica clinicamente significativa não relacionada com a doença de Pompe.

Aleatorização, ocultaao e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem avalglucosidase alfa (n= 51), ou alglucosidase alfa (n= 49), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O estudo teve um desenho em dupla ocultaao. A aleatorização foi estratificada por idade (<18 vs. ≥18 anos) e, nos doentes com idade ≥18 anos, todos os gneros e FVC na população japonesa vs. sexo masculino e FVC<55% vs. sexo feminino e FVC<55% vs. sexo masculino e FVC≥55% vs. sexo feminino e FVC≥55%. A percentagem de doentes com FVC entre 80% e 85% foi limitada a 15% da população total.

Procedimentos

O estudo incluiu quatro fases: fase de seleção (*screening*) com duração de até 14 dias, fase de tratamento em ocultaao com duração de 49 semanas, fase de seguimento de tratamento com avalglucosidase de longo termo em desocultaao até  semana 145, e fase de extensão de tratamento com avalglucosidase de longo termo em desocultaao até  semana 293.

Na fase em dupla ocultaao, os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem avalglucosidase alfa (n= 51), por perfusão endovenosa, na dose de 20 mg/Kg, cada duas semanas, ou alglucosidase alfa (n= 49), por perfusão endovenosa, na dose de 20 mg/Kg, cada duas semanas. Após a semana 49, os doentes do grupo alglucosidase alfa mudaram para avalglucosidase alfa na dose de 20 mg/Kg, cada duas semanas em regime aberto, e os doentes do grupo avalglucosidase alfa continuaram a receber este fármaco na mesma dose que anteriormente, tmbm em regime aberto, da semana 51   semana 145, e depois, na fase de extensão, até  semana 293.

No período em dupla ocultação, os doentes tiveram 27 visitas ao longo de 49 semanas. Nesta fase, foram avaliadas 11 medidas de resultado, entre medidas primárias, secundárias e exploratórias, basalmente, e nas semanas 13, 25, 37, e 49.

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a variação, entre o basal e a semana 49, na percentagem da capacidade vital forçada prevista (FVC).

A medida de resultado secundária principal foi o teste da marcha de 6 minutos. Outras medidas de resultado secundárias incluíram a percentagem da pressão expiratória máxima prevista, a percentagem da pressão inspiratória máxima prevista, testes de força muscular dos membros superiores e inferiores, o teste rápido de função motora (QMFT), e qualidade de vida usando a pontuação do componente físico e do componente mental do SF-12.

Análise estatística

Para todas as análises de eficácia foi utilizada a população intenção de tratar modificada, que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose (completa ou parcial) da medicação de estudo. Os doentes foram analisados no grupo a que foram alocados. Para todas as análises de segurança foi utilizada a população que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Estimou-se que seriam necessários 96 doentes, para o estudo ter um poder de 80%, a um nível de alfa de 0,2 (bilateral), para detetar uma não inferioridade de 1,1% na variação da percentagem da capacidade vital forçada prevista, entre o basal e a semana 49, tendo por base os seguintes pressupostos: 1- a medida de resultado primária tem uma distribuição normal, com um desvio padrão de 5,1%; 2- a diferença média entre grupos de tratamento na percentagem da capacidade vital forçada prevista é de 2,0%; 3- nível de significância bilateral de 5%; 4- percentagem de dados em falta esperados de 10%. O poder para testar não inferioridade e superioridade com diferentes magnitudes de efeito e desvios padrão é apresentado na Tabela 4.

Tabela 4: poder para testar não inferioridade e superioridade do efeito de tratamento na medida de resultado primária

Standard Deviation assumption (based on LOTS patients at Month 12)	Treatment difference	Power for NI test (NI margin = 1.1)	Power for superiority test
5.0 (estimated from the MMRM model with all patients data)			
	1.5	66.4%	27.9%
	2.0	81.1%	45.0%
	2.5	91.0%	63.0%
	3.0	96.4%	78.5%
	3.5	98.8%	89.4%
5.1 (estimated from within arm SD from evaluable alglucosidase alfa patients only)			
	1.5	64.7%	27.0%
	2.0	79.6%	43.5%
	2.5	89.9%	61.3%
	3.0	95.8%	76.9%
	3.5	98.5%	88.2%

Não foram planeadas análises interinas.

Foi usado um procedimento hierarquizado de testes para controlo de multiplicidade, em relação à medida de resultado primária, e medidas de resultado secundárias, usando a seguinte sequência: 1. testar a não inferioridade em relação ao efeito do tratamento na medida de resultado primária; 2. testar a superioridade em relação ao efeito do tratamento na medida de resultado primária; 3. testar a superioridade em relação ao efeito do tratamento usando o teste da marcha de 6 minutos; 4. testar a superioridade em relação a variação da percentagem da pressão inspiratória máxima prevista; 5. testar a superioridade em relação a variação da percentagem da pressão expiratória máxima prevista; 6. testar a superioridade em relação à pontuação resumida de dinamometria manual dos membros inferiores.

As análises de eficácia utilizaram o modelo misto de medidas repetidas (MMRM).

Resultados

O estudo teve início a 2 de novembro de 2016, sendo a data de corte a 19 de março de 2020.

Fluxo de doentes

O estudo EFC14028 – COMET incluiu 100 doentes, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem avalglucosidase alfa (n= 51) ou alglucosidase alfa (n= 49). Todos os doentes receberam tratamento. Descontinuaram prematuramente o tratamento 0 doentes (0%) no grupo avalglucosidase alfa, e 5 doentes (10,2%) no grupo alglucosidase alfa, a maioria por eventos adversos (8,2%).

Estes dados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Fluxo de doentes

Parameter, n (%)	avalglucosidase alfa (N=51)	alglucosidase alfa (N=49)	Total (N=100)
Number of randomized but not treated patients ^a	0	0	0
Number of randomized and treated patients ^a	51 (100)	49 (100)	100 (100)
Treatment in PAP prematurely discontinued	0	5 (10.2)	5 (5.0)
Reason for PAP premature discontinuation			
Adverse Event	0	4 (8.2)	4 (4.0)
Other	0	1 (2.0)	1 (1.0)
Treatment in PAP completed	51 (100)	44 (89.8)	95 (95.0)
Did not enter into ETP	0	0	0
Entered into ETP	51 (100)	44 (89.8)	95 (95.0)
Treatment in ETP ongoing	48 (94.1)	43 (87.8)	91 (91.0)
Treatment in ETP completed	0	0	0
Treatment in ETP prematurely discontinued	3 (5.9)	1 (2.0)	4 (4.0)
Reason for ETP premature discontinuation			
Adverse Event	2 (3.9)	1 (2.0)	3 (3.0)
Other	1 (2.0)	0	1 (1.0)
Efficacy populations			
mITT ^b	51 (100)	49 (100)	100 (100)
Per Protocol	46 (90.2)	39 (79.6)	85 (85.0)
Safety population ^c	51 (100)	49 (100)	100 (100)

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

Os doentes tinham uma média de 48,1 anos, 48% eram do sexo feminino, 94,0% de raça branca, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento. Apenas um doente (grupo avalglucosidase alfa) tinha menos de 18 anos.

As características demográficas dos doentes encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: Características demográficas (I)

Parameter	Statistics	avalglucosidase alfa (N=51)	alglucosidase alfa (N=49)	Total (N=100)
Age (years)	Number	51	49	100
	Mean (SD)	46.0 (14.5)	50.3 (13.7)	48.1 (14.2)
	Median	47.7	48.9	48.5
	Min ; Max	16 ; 78	20 ; 78	16 ; 78
Age (years) - categorized	Number	51	49	100
	< 18	1 (2.0)	0	1 (1.0)
	≥ 18 and < 45	23 (45.1)	19 (38.8)	42 (42.0)
	≥ 45	27 (52.9)	30 (61.2)	57 (57.0)
Gender, n(%)	Number	51	49	100
	Male	27 (52.9)	25 (51.0)	52 (52.0)
	Female	24 (47.1)	24 (49.0)	48 (48.0)
Race, n(%)	Number	51	49	100
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Asian	3 (5.9)	0	3 (3.0)
	Black or African American	1 (2.0)	2 (4.1)	3 (3.0)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	47 (92.2)	47 (95.9)	94 (94.0)
	Not Reported	0	0	0
Ethnicity, n(%)	Number	51	49	100
	Hispanic or Latino	3 (5.9)	12 (24.5)	15 (15.0)
	Not Hispanic or Latino	44 (86.3)	32 (65.3)	76 (76.0)
	Unknown	0	0	0

Fonte: Extraído de referência 2

Mais doentes do grupo avalglucosidase alfa eram da Europa (60,8% vs. 42,9%), e mais doentes do grupo alglucosidase alfa eram da América do Norte (40,8% vs. 27,5%), e da América Latina (14,3% vs. 3,9%).

Estes dados encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: *Características demográficas (II)*

Parameter	Statistics	avalglucosidase alfa (N=51)	alglucosidase alfa (N=49)	Total (N=100)
	Not reported	4 (7.8)	5 (10.2)	9 (9.0)
Regions, n(%)	Number	51	49	100
	Europe	31 (60.8)	21 (42.9)	52 (52.0)
	North America	14 (27.5)	20 (40.8)	34 (34.0)
	Latin America	2 (3.9)	7 (14.3)	9 (9.0)
	Asia-Pacific	4 (7.8)	1 (2.0)	5 (5.0)
Weight (kg)	Number	51	49	100
	Mean (SD)	77.8 (22.1)	79.3 (18.2)	78.5 (20.2)
	Median	75.9	78.6	76.4
	Min ; Max	38 ; 129	46 ; 139	38 ; 139
Height (cm)	Number	51	49	100
	Mean (SD)	170.9 (9.7)	172.0 (8.9)	171.5 (9.3)
	Median	169.8	171.5	170.3
	Min ; Max	145 ; 193	158 ; 191	145 ; 193
BMI (kg/m ²)	Number	51	49	100
	Mean (SD)	26.39 (6.79)	26.69 (5.42)	26.54 (6.13)
	Median	25.40	27.40	26.45
	Min ; Max	14.0 ; 42.7	16.9 ; 44.6	14.0 ; 44.6
Alcohol Habit, n(%)	Number	51	49	100
	Never	21 (41.2)	17 (34.7)	38 (38.0)
	Occasional	18 (35.3)	20 (40.8)	38 (38.0)
	At least monthly	4 (7.8)	3 (6.1)	7 (7.0)
	At least weekly	5 (9.8)	5 (10.2)	10 (10.0)
	At least daily	3 (5.9)	4 (8.2)	7 (7.0)

Fonte: Extraído de referência 2

Do total, a proporção de doentes nos diferentes estratos de aleatorização era, nos grupos avalglucosidase alfa e alglucosidase alfa, respetivamente, 19,6% e 22,4% no estrato com 18 ou mais anos, do sexo masculino e com FVC<55%; 9,8% e 10,2% no estrato com 18 ou mais anos, do sexo feminino e com FVC<55%; 29,4% e 28,6% no estrato com 18 ou mais anos, do sexo masculino e com FVC≥55%; e 37,3% e 38,8% no estrato com 18 ou mais anos, do sexo feminino e com FVC≥55%.

No basal, a percentagem da capacidade vital forçada prevista era 62,1%, a distância percorrida em 6 minutos era 388,9 metros, a percentagem da pressão expiratória máxima prevista (MEP) era 70,2%, a percentagem da pressão inspiratória máxima prevista (MIP) era 60,3%, a pontuação global de dinamometria manual dos membros inferiores era 1395,5, a pontuação total do teste rápido de função motora (QMFT) era 41,8, e a pontuação do componente físico do SF-12 era 36,4, e do componente mental do SF-12 era 49,4. Em geral os valores eram equilibrados entre grupos de tratamento, mas observaram-se diferenças entre grupos de

tratamento, nos grupos avalglucosidase alfa e alglucosidase alfa, respetivamente, na percentagem da pressão expiratória máxima prevista (65,8% vs. 74,8%).

As características clínicas dos doentes são apresentadas nas Tabelas 8 e 9.

Tabela 8: *Características clínicas dos doentes (I)*

Parameter	Statistics	avalglucosidase alfa (N=51)	alglucosidase alfa (N=49)	Total (N=100)
Predicted FVC (%), upright	Number	51	49	100
	Mean (SD)	62.5 (14.4)	61.6 (12.4)	62.1 (13.4)
	Median	65.5	60.8	63.2
	Min; Max	32; 85	39; 85	32; 85
Distance Walked from 6MWT (m)	Number	51	49	100
	Mean (SD)	399.3 (110.9)	378.1 (116.2)	388.9 (113.5)
	Median	415.7	387.0	403.5
	Min; Max	118; 630	138; 592	118; 630
6MWT (% predicted)	Number	51	49	100
	Mean (SD)	57.3 (15.0)	55.3 (16.6)	56.3 (15.8)
	Median	61.0	56.6	59.1
	Min; Max	19; 86	23; 102	19; 102
% Predicted MIP (%) ^a , upright	Number	50	49	99
	Mean (SD)	59.9 (47.1)	60.6 (41.0)	60.3 (44.0)
	Median	47.6	51.1	48.1
	Min; Max	9; 263	18; 234	9; 263
% Predicted MEP (%) ^a , upright	Number	50	49	99
	Mean (SD)	65.77 (38.97)	74.83 (35.22)	70.25 (37.25)
	Median	54.21	68.00	59.56
	Min; Max	28.7; 232.5	19.7; 201.1	19.7; 232.5
HHD (Lower extremity) composite score	Number	50	46	96
	Mean (SD)	1330.45 (625.44)	1466.16 (604.91)	1395.48 (616.23)
	Median	1193.50	1427.50	1290.00
	Min; Max	323.0; 3522.0	329.0; 3218.0	323.0; 3522.0
% Predicted HHD (Lower extremity) composite score	Number	50	46	96
	Mean (SD)	40.05 (21.76)	45.02 (23.27)	42.43 (22.52)
	Median	30.51	40.60	38.61
	Min; Max	7.1; 112.7	9.6; 119.4	7.1; 119.4

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 9: *Características clínicas dos doentes (II)*

Parameter	Statistics	avalglucosidase alfa (N=51)	alglucosidase alfa (N=49)	Total (N=100)
HHD (upper extremity) composite score	Number	46	47	93
	Mean (SD)	1535.95 (673.60)	1608.56 (633.95)	1572.65 (651.32)
	Median	1380.00	1501.00	1439.00
	Min; Max	350.5; 3869.0	347.0; 3102.0	347.0; 3869.0
% Predicted HHD (upper extremity) composite score	Number	46	47	93
	Mean (SD)	69.44 (33.46)	74.35 (34.91)	71.92 (34.11)
	Median	57.37	65.82	62.20
	Min; Max	14.8; 173.9	13.9; 148.4	13.9; 173.9
QMFT	Number	51	46	97
	Mean (SD)	41.29 (10.15)	42.30 (10.58)	41.77 (10.32)
	Median	41.00	43.50	41.00
	Min; Max	17.0; 63.0	19.0; 63.0	17.0; 63.0
SF-12 (PCS)	Number	50	48	98
	Mean (SD)	35.95 (7.82)	36.76 (9.40)	36.35 (8.60)
	Median	35.01	36.04	35.40
	Min; Max	17.8; 55.9	16.3; 57.3	16.3; 57.3
SF-12 (MCS)	Number	50	48	98
	Mean (SD)	48.31 (10.11)	50.58 (8.69)	49.42 (9.46)
	Median	47.53	52.24	50.21
	Min; Max	24.2; 70.8	30.4; 65.0	24.2; 70.8

Fonte: Extraído de referência 2

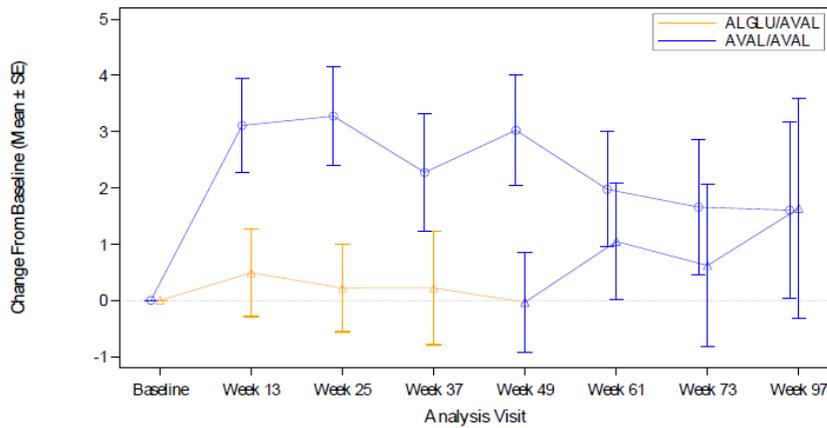
Eficácia

Capacidade vital forçada

Na população ITTm, a variação na percentagem da capacidade vital forçada prevista, entre o basal e a semana 49, era de $2,89 \pm 0,88$ (IC95% 1,13 a 4,65) no grupo avalglucosidase alfa, e de $0,46 \pm 0,93$ (IC95% -1,39 a 2,31) no grupo alglucosidase alfa (diferença entre grupos 2,43; IC95% -0,13 a 4,99; $p = 0,0074$). O intervalo de confiança 95% demonstra a existência de não inferioridade, mas não indica a existência de superioridade ($p = 0,0626$).

Estes dados podem ser observados na Figura 2.

Figura 2: *variação na percentagem da capacidade vital forçada prevista*

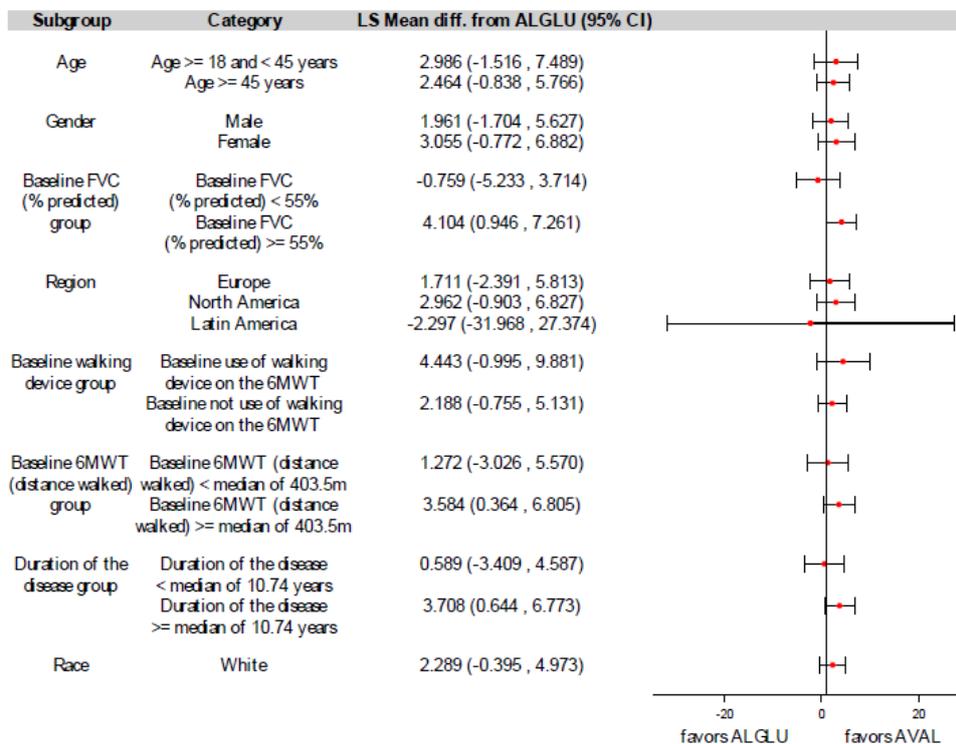


ALGLU/AVAL	49	47	45	44	43	35	29	21
AVAL/AVAL	51	51	51	51	49	41	36	24

Fonte: Extraído de referência 2

O efeito do tratamento parece consistente em todos os subgrupos pré-especificados. Estes dados podem ser observados na Figura 3.

Figura 3: *variação na percentagem da capacidade vital forçada prevista por subgrupos*



Duration of Pompe disease is calculated as time from first symptoms of Pompe disease to first IMP.
ALGLU= alglucosidase alfa, AVAL= avalglucosidase alfa.

Fonte: Extraído de referência 2

Varição, entre o basal e a semana 49, na distância percorrida no teste da marcha de 6 minutos

A variação média (quadrados mínimos), entre o basal e a semana 49, na distância percorrida no teste da marcha de 6 minutos, foi de 32,1 metros (IC95% 12,47 a 51,94) no grupo avalglucosidase alfa, e de 2,19 metros (IC95% -18,48 a 22,86) no grupo alglucosidase alfa (diferença entre grupos 30,01; IC95% 1,33 a 58,69; p nominal = 0,0405).

Varição da percentagem da pressão expiratória máxima prevista e na variação da percentagem da pressão inspiratória máxima prevista

A variação média (quadrados mínimos), entre o basal e a semana 49, na percentagem da pressão expiratória máxima prevista, foi de $2,39 \pm 4,00\%$ (IC95% -5,59 a 10,36) no grupo avalglucosidase alfa, e de $5,00 \pm 4,20\%$ (IC95% -3,36 a 13,36) no grupo alglucosidase alfa (diferença entre grupos $-2,61 \pm 5,83$; IC95% -14,22 a 9,00; p nominal= 0,6557).

A variação média (quadrados mínimos), entre o basal e a semana 49, na percentagem da pressão inspiratória máxima prevista, foi de $-0,29 \pm 3,84\%$ (IC95% -7,94 a 7,36) no grupo avalglucosidase alfa, e de $-2,87 \pm 4,04\%$ (IC95% -10,92 a 5,17) no grupo alglucosidase alfa (diferença entre grupos $2,58 \pm 5,59$; IC95% -8,54 a 13,71; p nominal= 0,6451).

Pontuação global de dinamometria manual dos membros inferiores, teste rápido de função motora (QMFT), e qualidade de vida usando a pontuação do componente físico e do componente mental do SF-12

O efeito do tratamento nestas medidas de resultado apenas é reportado sob a forma descritiva.

Em relação à pontuação global de dinamometria manual dos membros inferiores, a variação da pontuação, entre o basal e a semana 49, foi de $260,69 \pm 46,07$ (IC95% 169,11 a 352,27) no grupo avalglucosidase alfa, e de $153,72 \pm 48,54$ (IC95% 57,22 a 250,22) com uma diferença entre grupos de $106,97 \pm 67,17$ (IC95% -26,56 a 240,50 (p nominal = 0,1150).

Em relação à pontuação do componente físico do SF-12, a variação da pontuação, entre o basal e a semana 49, foi de $2,36 \pm 0,80$ (IC95% 0,77 a 3,95) no grupo avalglucosidase, e de $2,84 \pm 0,85$ (IC95% 1,15 a 4,52), com uma diferença entre grupos de tratamento de $-0,48 \pm 1,17$ (IC95% -2,80 a 1,84; p nominal= 0,6816).

Em relação à pontuação do componente mental do SF-12, a variação da pontuação, entre o basal e a semana 49, foi de $2,72 \pm 1,02$ (IC95% 0,69 a 4,74) no grupo avalglucosidase, e de $-0,41 \pm 1,08$ (IC95% -2,56 a 1,73), com uma diferença entre grupos de tratamento de $3,13 \pm 1,49$ (IC95% 0,17 a 6,09; p nominal= 0,0388).

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 44/51 doentes (86,3%) no grupo avalglucosidase alfa, e em 45/49 doentes (91,8%) no grupo alglucosidase alfa.

Observaram-se eventos adversos graves em 8/51 doentes (15,7%) no grupo avalglucosidase alfa, e em 12/49 doentes (24,5%) no grupo alglucosidase alfa.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 0/51 doentes (0%) no grupo avalglucosidase alfa, e 4/49 doentes (8,2%) no grupo alglucosidase alfa.

Morreram por eventos adversos 0/51 doentes (0%) no grupo avalglucosidase alfa, e 1/49 doentes (2,0%) no grupo alglucosidase alfa.

Eventos adversos mais frequentes no grupo avalglucosidase alfa foram influenza (17,6% vs. 4,1%), infeção do trato respiratório superior (7,8% vs. 4,1%), cistite (5,9% vs. 0%), urticária (5,9% vs. 2,0%), e dor lombar (23,5% vs. 10,2%).

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 10.

Tabela 10: *Eventos adversos mais frequentes*

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	avalglucosidase alfa (N=51)	alglucosidase alfa (N=49)
Patients with at least one AE	44 (86.3)	45 (91.8)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	30 (58.8)	25 (51.0)
Nasopharyngitis	12 (23.5)	12 (24.5)
Influenza	9 (17.6)	2 (4.1)
Upper respiratory tract infection	4 (7.8)	2 (4.1)
Cystitis	3 (5.9)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	20 (39.2)	21 (42.9)
Headache	11 (21.6)	16 (32.7)
Dizziness	5 (9.8)	4 (8.2)
Paraesthesia	3 (5.9)	2 (4.1)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	12 (23.5)	16 (32.7)
Dyspnoea	3 (5.9)	4 (8.2)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	16 (31.4)	22 (44.9)
Diarrhoea	6 (11.8)	8 (16.3)
Nausea	6 (11.8)	7 (14.3)
Vomiting	4 (7.8)	3 (6.1)
Dyspepsia	3 (5.9)	3 (6.1)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	9 (17.6)	15 (30.6)
Pruritus	4 (7.8)	4 (8.2)
Erythema	3 (5.9)	3 (6.1)
Urticaria	3 (5.9)	1 (2.0)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	29 (56.9)	26 (53.1)
Back pain	12 (23.5)	5 (10.2)
Pain in extremity	8 (15.7)	7 (14.3)
Arthralgia	5 (9.8)	8 (16.3)
Myalgia	5 (9.8)	7 (14.3)
Muscle spasms	3 (5.9)	5 (10.2)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	21 (41.2)	24 (49.0)
Fatigue	9 (17.6)	7 (14.3)
Influenza like illness	3 (5.9)	1 (2.0)
Non-cardiac chest pain	3 (5.9)	0
Oedema peripheral	3 (5.9)	3 (6.1)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	13 (25.5)	15 (30.6)
Fall	7 (13.7)	10 (20.4)
Contusion	5 (9.8)	4 (8.2)

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de avalglucosidase alfa foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, avalglucosidase alfa, em comparação com alglucosidase alfa, não mostrou benefício adicional em relação a mortalidade global, qualidade de vida, necessidade de suporte ventilatório, capacidade da marcha, sintomas respiratórios, força muscular, desenvolvimento psico-motor, doença cardíaca, sintomas gastrintestinais, testes da função respiratória, ou segurança.

Mortalidade global

Não foram reportados dados de mortalidade global. Consequentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de avalglucosidase alfa, em comparação com alglucosidase alfa, em relação a mortalidade global.

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi reportada de forma descritiva usando a pontuação do componente físico e do componente mental do SF-12. Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de avalglucosidase alfa em comparação com alglucosidase alfa, em relação a qualidade de vida.

Capacidade para a marcha

A capacidade para a marcha foi reportada de forma descritiva usando o teste da marcha de 6 minutos. A variação média (quadrados mínimos), entre o basal e a semana 49, na distância percorrida no teste da marcha de 6 minutos, foi de 32,1 metros (IC95% 12,47 a 51,94) no grupo avalglucosidase alfa, e de 2,19 metros (IC95% - 18,48 a 22,86) no grupo alglucosidase alfa (diferença entre grupos 30,01; IC95% 1,33 a 58,69; p nominal = 0,0405). Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de avalglucosidase alfa em comparação com alglucosidase alfa, em relação a capacidade para a marcha.

Sintomas respiratórios

Não foram reportados dados de sintomas respiratórios. Consequentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de avalglucosidase alfa, em comparação com alglucosidase alfa, em relação a sintomas respiratórios.

Força muscular

A força muscular foi reportada de forma descritiva usando a pontuação global de dinamometria manual dos membros inferiores e teste rápido de função motora (QMFT). Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de avalglucosidase alfa em comparação com alglucosidase alfa, em relação a força muscular.

Atraso no desenvolvimento psico-motor

O estudo submetido incluía uma população adulta. Consequentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de avalglucosidase alfa em comparação com alglucosidase alfa, em relação a atraso no desenvolvimento psico-motor.

Doença cardíaca

Não foram reportados dados de doença cardíaca. Consequentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de avalglucosidase alfa em comparação com alglucosidase alfa, em relação a doença cardíaca.

Sintomas gastrintestinais

Não foram reportados dados de sintomas gastrintestinais. Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de avalglucosidase alfa em comparação com alglucosidase alfa, em relação a sintomas gastrintestinais.

Função respiratória

Em termos de função respiratória, na população ITTm, a variação na percentagem da capacidade vital forçada prevista, entre o basal e a semana 49, era de $2,89 \pm 0,88$ (IC95% 1,13 a 4,65) no grupo avalglucosidase alfa, e de $0,46 \pm 0,93$ (IC95% -1,39 a 2,31) no grupo alglucosidase alfa (diferença entre grupos 2,43; IC95% -0,13 a 4,99; $p=0,0074$). O intervalo de confiança 95% demonstra a existência de não inferioridade, mas não indica a existência

de superioridade ($p=0,0626$). Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de avalglucosidase alfa em comparação com alglucosidase alfa, em relação a função respiratória.

Eventos adversos

Observaram-se eventos adversos em 44/51 doentes (86,3%) no grupo avalglucosidase alfa, e em 45/49 doentes (91,8%) no grupo alglucosidase alfa. Consequentemente, não ficou demonstrado benefício adicional de avalglucosidase alfa em comparação com alglucosidase alfa, em relação a eventos adversos.

Eventos adversos graves

Observaram-se eventos adversos graves em 8/51 doentes (15,7%) no grupo avalglucosidase alfa, e em 12/49 doentes (24,5%) no grupo alglucosidase alfa. O baixo número de eventos adversos é insuficiente para demonstrar benefício adicional de avalglucosidase alfa em comparação com alglucosidase alfa, em relação a eventos adversos graves.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 0/51 doentes (0%) no grupo avalglucosidase alfa, e 4/49 doentes (8,2%) no grupo alglucosidase alfa. O baixo número de descontinuações por eventos adversos é insuficiente para demonstrar benefício adicional de avalglucosidase alfa em comparação com alglucosidase alfa, em relação a descontinuações por eventos adversos.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Morreram por eventos adversos 0/51 doentes (0%) no grupo avalglucosidase alfa, e 1/49 doentes (2,0%) no grupo alglucosidase alfa. O baixo número de mortes relacionadas com o tratamento é insuficiente para demonstrar benefício adicional de avalglucosidase alfa em comparação com alglucosidase alfa, em relação a mortes relacionadas com o tratamento.

7. Qualidade da evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado disponíveis. (Tabela 11).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

11 - Avaliação da certeza de resultados

Tabela

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Qualidade de Vida	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Dependência de suporte ventilatório	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Capacidade da marcha	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Não**	Sim	NA	baixa	1
Sintomatologia respiratória associada ao Pompe	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Alterações na força muscular (escalas validadas)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Não**	Não***	NA	baixa	1
Atraso de desenvolvimento	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Insuficiência cardíaca (escala validada)	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Hipertrofia ventricular esquerda	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Progressão ponderal	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Sintomatologia gastrointestinal do Pompe (Ex. RGE)	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Variação dos testes de função respiratória	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Não***	NA	baixa	1
Mortalidade por eventos adversos											
Abandono do tratamento por eventos adversos											
Eventos adversos graves											
Eventos adversos											

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

* Medida de resultado secundária que já não pôde ser testada devido à hierarquia de testes para controlo de multiplicidade, ou seja, trata-se de um resultado exploratório que não pode ser usado para inferir o efeito do tratamento; ** Dados da população adulta, quando a indicação é para doentes de todas as idades *** Intervalo de confiança 95% inclui o valor nul

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de avalglucosidase alfa “*para a terapêutica de substituição enzimática de longo prazo para o tratamento de doentes com doença de Pompe (deficiência em α -glucosidase ácida)*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de avalglucosidase alfa em duas subpopulações: 1- doentes com doença de Pompe – forma infantil, em que a intervenção era avalglucosidase alfa, e o comparador alglucosidase alfa; 2- doentes com doença de Pompe – forma tardia, em que a intervenção era avalglucosidase alfa, e o comparador alglucosidase alfa

O TAIM submeteu um único estudo (EFC14028 – COMET). O estudo EFC14028 – COMET, foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 55 centros de 20 países (Portugal não participou), que incluiu 100 doentes com pelo menos 3 anos, com o diagnóstico de doença de Pompe, não previamente tratados, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem avalglucosidase alfa (n= 51), por perfusão endovenosa, na dose de 20 mg/Kg, cada duas semanas, ou alglucosidase alfa (n= 49), por perfusão endovenosa, na dose de 20 mg/Kg, cada duas semanas, e avaliou a variação, entre o basal e a semana 49, na percentagem da capacidade vital forçada prevista (FVC).

O estudo incluiu doentes adultos com doença de Pompe, tendo deficiência confirmada de alfa-glucosidase ácida de qualquer tecido e/ou duas mutações confirmadas do gene GAA. Foram excluídos os doentes com menos de 3 anos, com hipertrofia cardíaca relacionada com a doença de Pompe, dependentes de cadeira de rodas, incapaz de percorrer uma distância de 40 metros sem parar, que necessitassem de ventilação invasiva, incapazes de efetuar o teste de avaliação da percentagem da capacidade vital forçada prevista, que tivessem sido previamente tratados para a doença de Pompe, ou que apresentassem doença orgânica clinicamente significativa não relacionada com a doença de Pompe.

Os doentes tinham uma média de 48,1 anos, 48% eram do sexo feminino, 94,0% de raça branca, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento. Apenas um doente (grupo avalglucosidase alfa) tinha menos de 18 anos. Mais doentes do grupo avalglucosidase alfa eram da Europa (60,8% vs. 42,9%), e mais doentes do grupo alglucosidase alfa eram da América do Norte (40,8% vs. 27,5%), e da América Latina (14,3% vs. 3,9%).

No basal, a percentagem da capacidade vital forçada prevista era 62,1%, a distância percorrida em 6 minutos era 388,9 metros, a percentagem da pressão expiratória máxima prevista (MEP) era 70,2%, a percentagem da pressão inspiratória máxima prevista (MIP) era 60,3%, a pontuação global de dinamometria manual dos membros

inferiores era 1395,5, a pontuação total do teste rápido de função motora (QMFT) era 41,8, e a pontuação do componente físico do SF-12 era 36,4, e do componente mental do SF-12 era 49,4. Em geral, os valores eram equilibrados entre grupos de tratamento, mas observaram-se diferenças entre grupos de tratamento nos grupos avalglucosidase alfa e alglucosidase alfa, respetivamente, na percentagem da pressão expiratória máxima prevista (65,8% vs. 74,8%).

Em termos de eficácia comparativa, avalglucosidase alfa, em comparação com alglucosidase alfa, não mostrou benefício adicional em relação a mortalidade global, qualidade de vida, necessidade de suporte ventilatório, capacidade da marcha, sintomas respiratórios, força muscular, desenvolvimento psico-motor, doença cardíaca, sintomas gastrintestinais, testes da função respiratória, ou segurança.

Em termos de função respiratória, na população ITTm, a variação na percentagem da capacidade vital forçada prevista, entre o basal e a semana 49, era de $2,89 \pm 0,88$ (IC95% 1,13 a 4,65) no grupo avalglucosidase alfa, e de $0,46 \pm 0,93$ (IC95% -1,39 a 2,31) no grupo alglucosidase alfa (diferença entre grupos 2,43; IC95% -0,13 a 4,99; $p=0,0074$). O intervalo de confiança 95% demonstra a existência de não inferioridade, mas não indica a existência de superioridade ($p=0,0626$). A qualidade de vida (usando a pontuação do componente físico e do componente mental do SF-12), a capacidade para a marcha (usando o teste da marcha de 6 minutos), e a força muscular (usando a pontuação global de dinamometria manual dos membros inferiores e teste rápido de função motora - QMFT), foram apenas reportados de forma descritiva. Não foi reportado o efeito do tratamento em nenhuma das outras medidas de resultado definidas na matriz de avaliação. Em relação à capacidade para a marcha, a variação média (quadrados mínimos), entre o basal e a semana 49, na distância percorrida no teste da marcha de 6 minutos, foi de 32,1 metros (IC95% 12,47 a 51,94) no grupo avalglucosidase alfa, e de 2,19 metros (IC95% -18,48 a 22,86) no grupo alglucosidase alfa (diferença entre grupos 30,01; IC95% 1,33 a 58,69; p nominal = 0,0405). A inexistência de dados sobre a diferença mínima clinicamente significativa neste contexto (doença de Pompe) dificulta a interpretação dos resultados.

Avalglucosidase alfa não apresentou maior toxicidade do que o comparador. Observaram-se eventos adversos em 44/51 doentes (86,3%) no grupo avalglucosidase alfa, e em 45/49 doentes (91,8%) no grupo alglucosidase alfa. Observaram-se eventos adversos graves em 8/51 doentes (15,7%) no grupo avalglucosidase alfa, e em 12/49 doentes (24,5%) no grupo alglucosidase alfa. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 0/51 doentes (0%) no grupo avalglucosidase alfa, e 4/49 doentes (8,2%) no grupo alglucosidase alfa. Morreram por eventos adversos 0/51 doentes (0%) no grupo avalglucosidase alfa, e 1/49 doentes (2,0%) no grupo alglucosidase alfa.

A evidência comparativa submetida pelo TAIM apenas poderia suportar o benefício adicional de avalglucosidase alfa na subpopulação 2, ou seja, em doentes com doença de Pompe – forma tardia. De salientar, que embora o estudo EFC14028 – COMET tenha incluído doentes com mais de 3 anos, apenas um doente no basal tinha menos de 18 anos (tinha 16 anos), não tendo a população deste estudo sido previamente tratada para a doença de POMPE. Trata-se, por conseguinte, de doentes com doença de Pompe – forma tardia, naïve para tratamento, e que incluiu quase exclusivamente pessoas em idade adulta, quando esta forma de doença (tardia) poderia incluir crianças a partir de 1 ano de idade. Contudo, a evidência comparativa, em doentes com doença de POMPE na forma infantil, previamente tratados, que aqui não foi descrita por incluir uma dose de avalglucosidase não aprovada (Mini-COMET) e por incluir um pequeno número de doentes (n= 11), sugere que avalglucosidase alfa na dose de 40 mg/kg a cada duas semanas, em doentes em declínio clínico ou com resposta subótima a alglucosidase alfa na dose de 20 mg/kg cada duas semanas, está associada a uma tendência para melhoria ou estabilização em várias medidas de resultado. Assim, a Comissão considerou razoável aceitar que o benefício observado numa população adulta com a forma tardia da doença de POMPE, se deverá manter em outros grupos etários da mesma forma tardia da doença (com idades entre 1 e 17 anos), e na forma infantil da doença.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o valor terapêutico acrescentado de avalglucosidase alfa “*para a terapêutica de substituição enzimática de longo prazo para o tratamento de doentes com doença de Pompe (deficiência em α -glucosidase ácida)*”.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de avalglucosidase alfa em comparação com alglucosidase alfa. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 8, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 55 centros de 20 países (Portugal não participou), que incluiu 100 doentes com pelo menos 3 anos, com o diagnóstico de doença de Pompe, não previamente tratados, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem avalglucosidase alfa (n= 51), por perfusão endovenosa, na dose de 20 mg/Kg, cada duas semanas, ou alglucosidase alfa (n= 49), por perfusão endovenosa, na dose de 20 mg/Kg, cada duas semanas, e avaliou a variação, entre o basal e a semana 49, na percentagem da capacidade vital forçada prevista (FVC), não mostrou benefício adicional em relação a mortalidade global, qualidade de vida, necessidade de suporte ventilatório, capacidade da marcha, sintomas respiratórios, força muscular, desenvolvimento psico-motor, doença cardíaca, sintomas gastrointestinais, testes da função respiratória, ou segurança.
- Em termos de função respiratória, na população ITTm, a variação na percentagem da capacidade vital forçada prevista, entre o basal e a semana 49, era de $2,89 \pm 0,88$ (IC95% 1,13 a 4,65) no grupo avalglucosidase alfa, e de $0,46 \pm 0,93$ (IC95% -1,39 a 2,31) no grupo alglucosidase alfa (diferença entre grupos 2,43; IC95% -0,13 a 4,99; $p= 0,0074$). O intervalo de confiança 95% demonstra a existência de não inferioridade, mas não indica a existência de superioridade ($p= 0,0626$).
- A qualidade de vida (usando a pontuação do componente físico e do componente mental do SF-12), a capacidade para a marcha (usando o teste da marcha de 6 minutos), e a força muscular (usando a pontuação global de dinamometria manual dos membros inferiores e teste rápido de função motora - QMFT), foram apenas reportados de forma descritiva. Não foi reportado o efeito do tratamento em nenhuma das outras medidas de resultado definidas na matriz de avaliação. Em relação à capacidade para a marcha, a variação média (quadrados mínimos), entre o basal e a semana 49, na distância

percorrida no teste da marcha de 6 minutos, foi de 32,1 metros (IC95% 12,47 a 51,94) no grupo avalglucosidase alfa, e de 2,19 metros (IC95% -18,48 a 22,86) no grupo alglucosidase alfa (diferença entre grupos 30,01; IC95% 1,33 a 58,69; p nominal = 0,0405). Salienta-se que se trata de um resultado exploratório, e que a inexistência de dados sobre a diferença mínima clinicamente significativa neste contexto (doença de Pompe) dificulta a interpretação dos resultados. Em muitos contextos (DPOC, osteoartrite), a diferença mínima clinicamente significativa é superior a 30 metros.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Nexviadyme (avalglucosidase alfa) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Avaliou-se o valor terapêutico acrescentado de avalglucosidase alfa “*para a terapêutica de substituição enzimática de longo prazo para o tratamento de doentes com doença de Pompe (deficiência em α -glucosidase ácida)*”.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de avalglucosidase alfa em comparação com alglucosidase alfa. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 8, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 55 centros de 20 países (Portugal não participou), que incluiu 100 doentes com pelo menos 3 anos, com o diagnóstico de doença de Pompe, não previamente tratados, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem avalglucosidase alfa (n= 51), por perfusão endovenosa, na dose de 20 mg/Kg, cada duas semanas, ou alglucosidase alfa (n= 49), por perfusão endovenosa, na dose de 20 mg/Kg, cada duas semanas, e avaliou a variação, entre o basal e a semana 49, na percentagem da capacidade vital forçada prevista (FVC), não mostrou benefício adicional em relação a mortalidade global, qualidade de vida, necessidade de suporte ventilatório, capacidade da marcha, sintomas respiratórios, força muscular, desenvolvimento psico-motor, doença cardíaca, sintomas gastrintestinais, testes da função respiratória, ou segurança.
- Em termos de função respiratória, na população ITTm, a variação na percentagem da capacidade vital forçada prevista, entre o basal e a semana 49, era de $2,89 \pm 0,88$ (IC95% 1,13 a 4,65) no grupo avalglucosidase alfa, e de $0,46 \pm 0,93$ (IC95% -1,39 a 2,31) no grupo alglucosidase alfa (diferença entre grupos 2,43; IC95% -0,13 a 4,99; $p= 0,0074$). O intervalo de confiança 95% demonstra a existência de não inferioridade, mas não indica a existência de superioridade ($p= 0,0626$).
- A qualidade de vida (usando a pontuação do componente físico e do componente mental do SF-12), a capacidade para a marcha (usando o teste da marcha de 6 minutos), e a força muscular (usando a pontuação global de dinamometria manual dos membros inferiores e teste rápido de função motora - QMFT), foram apenas reportados de forma descritiva. Não foi reportado o efeito do tratamento em nenhuma das outras medidas de resultado definidas na matriz de avaliação. Em relação à capacidade para a marcha, a variação média (quadrados mínimos), entre o basal e a semana 49, na distância

percorrida no teste da marcha de 6 minutos, foi de 32,1 metros (IC95% 12,47 a 51,94) no grupo avalglucosidase alfa, e de 2,19 metros (IC95% -18,48 a 22,86) no grupo alglucosidase alfa (diferença entre grupos 30,01; IC95% 1,33 a 58,69; p nominal = 0,0405). Salienta-se que se trata de um resultado exploratório, e que a inexistência de dados sobre a diferença mínima clinicamente significativa neste contexto (doença de Pompe) dificulta a interpretação dos resultados. Em muitos contextos (DPOC, osteoartrite), a diferença mínima clinicamente significativa é superior a 30 metros.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Avalglucosidase alfa). INFARMED IP. Versão 1.0. 11-10-2022.
2. Interim Clinical Study Report. EFC14028 (COMET). A phase 3 randomized, multicenter, multinational, double blinded study comparing the efficacy and safety of repeated biweekly infusions of avalglucosidase alfa (neoGAA, GZ402666) and Alglucosidase alfa in treatment-naïve patients with late onset Pompe disease. 01-Sept-2020.
3. Statistical Analysis Plan. A phase 3 randomized, multicenter, multinational, double blinded study comparing the efficacy and safety of repeated biweekly infusions of avalglucosidase alfa (neoGAA, GZ402666) and alglucosidase alfa in treatment-naïve patients with late onset Pompe disease. 14-Apr_2020.