

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

POMBILITI (CIPAGLUCOSIDASE ALFA) E OPFOLDA (MIGLUSTATO)

Pombiliti (cipaglicosidase alfa) é uma terapêutica de substituição enzimática a longo prazo utilizada em combinação com o estabilizador de enzimas miglustato para o tratamento de adultos com doença de Pompe de início tardio (deficiência de α -glucosidase ácida [GAA]).

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

Pombiliti (cipaglucosidase) e Opfolda (Miglustato)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 10/03/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Cipaglucosidase alfa e Miglustato

Nome do medicamento: Pombiliti e Opfolda

Apresentações:

Pombiliti:

Frasco – 1 Unidade; pó para concentrado para solução para perfusão, 105mg, n.º registo 5858352; Frasco – 10 Unidades; pó para concentrado para solução para perfusão, 105mg, n.º registo 5858360; Frasco – 25 Unidades; pó para concentrado para solução para perfusão, 105mg, n.º registo 5858378.

Opfolda:

*Frasco – 4 unidades; cápsulas, 65mg, n.º registo 5860325;
Frasco – 24 unidades; cápsulas, 65mg, n.º registo 5860333.*

Titular da AIM: Amicus Therapeutics Europe Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Pombiliti (cipaglucosidase alfa) é uma terapêutica de substituição enzimática a longo prazo utilizada em combinação com o estabilizador de enzimas miglustato para o tratamento de adultos com doença de Pompe de início tardio (deficiência de α -glucosidase ácida [GAA]).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

Os medicamentos Pombiliti (cipaglicosidase alfa) e Opfolda (miglustato) foram sujeitos a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: Pombiliti (cipaglicosidase alfa) é uma terapêutica de substituição enzimática a longo prazo utilizada em combinação com o estabilizador de enzimas miglustato para o tratamento de adultos com doença de Pompe de início tardio (deficiência de α -glucosidase ácida [GAA]).

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Os medicamentos Pombiliti (cipaglicosidase alfa) e Opfolda (miglustato) demonstraram 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 pelo gene GAA, que se localiza no cromossoma 17. Esta enzima hidrolisa 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. Mutações patogénicas no gene GAA podem levar à ausência ou à diminuição de atividade da alfa-glucosidase ácida 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 (Pinto et al.).

A doença de Pompe de início infantil mais rara, é grave e tem um início precoce. As manifestações clínicas habituais são cardiomegalia, fraqueza muscular progressiva, hipotonia, hepatomegalia, macroglossia e insuficiência respiratória antes do ano de idade. Alguns doentes têm formas mais ligeiras em que só o sistema músculoesquelético é afetado.

A forma tardia, doença de Pompe de início tardio, 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.

A doença de Pompe de início tardio afeta significativamente a vida quotidiana e a integração social dos doentes. Adicionalmente, os sintomas desta doença têm um impacto negativo substancial na qualidade de vida relacionada com a saúde dos doentes em vários domínios, nomeadamente, funcionamento físico, saúde geral, vitalidade e funcionamento social, conduzindo a um risco aumentado de depressão e ansiedade. Além disso, esta doença afeta a atividade laboral destes doentes, que cessam trabalho ou veem a sua produtividade decrescer devido à progressão da sua doença, representando um peso económico significativo para os doentes, para as suas famílias e para os sistemas de saúde.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A cipaglucosidase alfa é estabilizada pelo miglustato, minimizando a perda de atividade enzimática no sangue durante a perfusão. Esta enzima hidrolítica específica do glicogénio é enriquecida com bis-M6P N-glicanos para uma ligação de alta afinidade ao recetor de manose-6-fosfato catião-independente (CI-MPR). Após a ligação ao CI-MPR, a cipaglucosidase alfa é internalizada no lisossoma, onde passa por processos de clivagem proteolítica e aperfeiçoamento do N-glicano, que são ambos necessários para produzir a forma mais madura e mais ativa da enzima GAA. A cipaglucosidase alfa, em seguida, exerce uma atividade enzimática de clivagem do glicogénio, reduzindo o glicogénio intramuscular.

A doença de Pompe é tratada com terapia de substituição enzimática, alglucosidase alfa e, mais recentemente, com a avalglucosidase alfa.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional da cipaglucosidase alfa “em combinação com o estabilizador de enzimas miglustato para o tratamento de adultos com doença de Pompe de início tardio”.

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e o comparador selecionado pela Comissão para avaliação de cipaglucosidase alfa.

Tabela 1: População, intervenção, e comparador selecionado			
	População	Intervenção	Comparador
1	Adultos com doença de Pompe de início tardio, sem tratamento prévio	Cipaglucosidade alfa + miglustato	Alglucosidase alfa
2	Adultos com doença de Pompe de início tardio, sob terapêutica com TSE*	Cipaglucosidade alfa + miglustato	Alglucosidase alfa

*TSE- terapêutica de substituição enzimática

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 3. A Comissão classificou estas medidas de resultado por grau de importância em “críticas” e “importantes, mas não críticas”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Mortalidade	9	Crítica
Qualidade de Vida	9	Crítica
Dependência de suporte ventilatório	9	Crítica
Perda da capacidade da marcha	9	Crítica
Sintomatologia respiratória associada ao Pompe	8	Crítica
Alterações na força muscular (escalas validadas)	8	Crítica
Sintomatologia gastrointestinal do Pompe (Ex. RGE)	7	Crítica
Variação dos testes de função respiratória	6	Importante
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítica
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos graves	7	Crítica
Eventos adversos	5	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de cipaglicosidase alfa para o tratamento de adultos com doença de Pompe de início tardio; em que a intervenção era cipaglicosidase alfa em combinação com o estabilizador de enzimas miglustato; e o comparador era alglucosidase alfa.

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* (CSR) de dois estudos: estudos ATB200-02 e ATB200-03 (PROPEL)².

O estudo ATB200-02, foi um estudo multicêntrico, que se encontra ainda a decorrer, em 16 centros, de 5 países (Portugal não participou), de fase I/II, de braço único, que incluiu 29 doentes adultos com doença de Pompe, que receberam cipaglicosidase alfa intravenosa, isoladamente ou em associação com miglustato oral, e avaliou segurança, tolerabilidade, eficácia, farmacocinética e imunogenicidade. Este estudo, por ser não comparativo, foi considerado que não era relevante para a presente avaliação, e não foi analisado.

O estudo ATB200-03 (PROPEL)² foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 62 centros de 24 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 125 doentes adultos com doença de Pompe de início tardio, que tinham recebido alglucosidase alfa há pelo menos 2 anos (n= 65), ou que não tinham recebido previamente tratamento (n= 20), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1 para receber cipaglicosidase alfa, na dose de 20 mg/Kg, por via intravenosa, em combinação com miglustato oral (n= 85); ou alglucosidase alfa, na dose de 20 mg/Kg, por via intravenosa, em combinação com placebo (n= 38), e avaliou a capacidade para a marcha (distância de marcha em 6 minutos), entre o basal e a semana 52. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

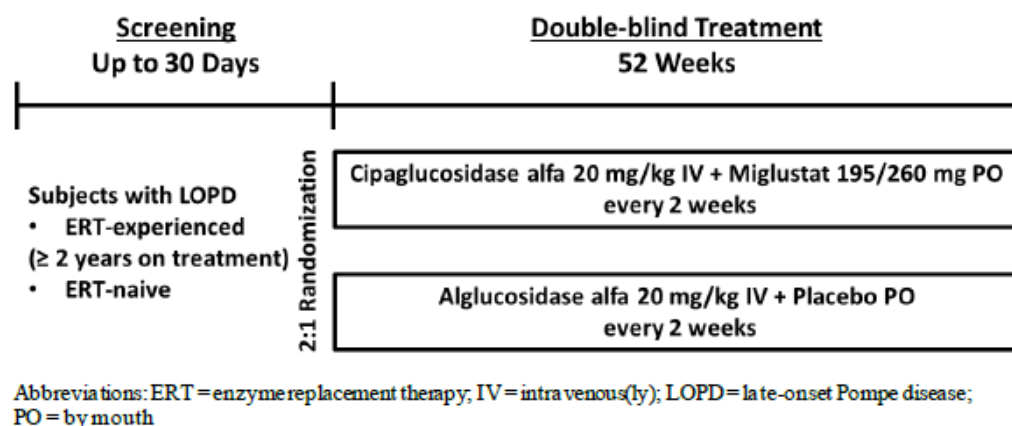
Estudo ATB200-03 (PROPEL)²

Desenho do estudo

O estudo ATB200-03 (PROPEL)² foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 62 centros de 24 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 125 doentes adultos com doença de Pompe de início tardio, que tinham recebido alglucosidase alfa há pelo menos 2 anos (n= 65), ou que não tinham recebido previamente tratamento (n= 20), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1 para receber cipaglucosidase alfa, na dose de 20 mg/Kg, por via intravenosa, a cada duas semanas, em combinação com miglustato oral, nas doses de 195 mg ou 260 mg por dia em função do peso corporal (n= 85); ou alglucosidase alfa, na dose de 20 mg/Kg, por via intravenosa, a cada duas semanas, em combinação com placebo (n= 38), e avaliou a capacidade para a marcha (distância de marcha em 6 minutos [6-minute walk test – 6MWT]), entre o basal e a semana 52.

O desenho do estudo ATB200-03 (PROPEL) encontra-se na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo ATB200-03 (PROPEL)*



Fonte: Extraído de referência 2

Crêterios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos; com pelo menos 40 quilos de peso; com um diagnóstico de doença de Pompe de início tardio, baseado numa deficiência no enzima glucosidase alfa (GAA) ou genotipagem GAA; que apresentavam uma capacidade vital de pelo menos 30% do previsto para adultos saudáveis; e com dois 6MWT considerados válidos e cumprindo os seguintes cr terios: distância percorrida nos dois 6MWT superior ou igual a 75 metros, valores dos dois 6MWT iguais ou inferiores a 90% do valor previsto para adultos saudáveis, e o menor valor do 6MWT não diferir em mais de 20% em relação ao valor do mais elevado. Para serem incluídos, os doentes tinham de cumprir um dos seguintes cr terios: estarem medicados com alglucosidase alfa, na dose de 20 mg/Kg a cada duas semanas há pelo menos 24 meses, ou não terem recebido previamente terapêutica de substituição enzimática (TSE).

Foram excluídos os doentes que tivessem recebido qualquer outro tratamento para a doença de Pompe que não a alglucosidase alfa; que tivessem recebido tratamento genético para a doença de Pompe; que necessitassem de suporte ventilatório diário por mais de 6 horas enquanto acordados; que, nos últimos 30 dias, estivessem medicados com miglitol, miglustato, acarbose, ou voglibose; ou que recusassem efetuar teste genético.

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocult  o

Estudo aleatorizado, em dupla ocult  o, controlado por placebo, em que foi usado um sistema de resposta voz interativo/ resposta web interativa (IVRS/IWRS) para alocar os participantes aos braços de tratamento.

A aleatorização foi estratificada por TSE prévia (sim vs. não), e resultado do 6MWT (75 a <150 metros vs. 150 a <400 metros vs. ≥ 400 metros).

Procedimentos

O estudo teve lugar em 62 centros de 24 países (Portugal não participou).

Os doentes tiveram visitas de infusão do fármaco de estudo a cada duas semanas, até à semana 52, e tiveram visitas de avaliação nas semanas 2, 4, 6, 12, 26, 38, e 52.

Os doentes alocados a cipaglicosidase alfa, receberam cipaglicosidase alfa, na dose de 20 mg/Kg, em infusão intravenosa ao longo de 4 horas, a cada duas semanas, em combinação com miglustato oral, nas doses de 195 mg ou 260 mg por dia em função do peso corporal: nos doentes com peso entre 40 quilos e menos de 50 quilos, receberam miglustato na dose de 195 mg por dia; nos doentes com pelo menos 50 quilos receberam miglustato na dose de 260 mg por dia. Os doentes alocados a alglucosidase alfa, receberam alglucosidase alfa, na dose de 20 mg/Kg, em infusão intravenosa ao longo de 4 horas, a cada duas semanas, em combinação com placebo.

No basal, e nas semanas 12, 26, 38, e 52, os doentes efetuaram avaliações de qualidade de vida (R-PAct Scale, PROMIS [*Patient-reported Outcomes Measurement Information System*], EQ-5D-5L, PGI-C, SGI-C), capacidade vital, e 6MWT.

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a variação, entre o basal e a semana 52, no 6MWT.

As medidas de resultado secundárias, avaliaram a variação nos seguintes parâmetros: capacidade vital (% do previsto) entre o basal e a semana 52; teste muscular manual dos membros inferiores entre o basal e a semana 52; 6MWT entre o basal e semana 26; PROMIS-função física entre o basal e a semana 52; PROMIS-fadiga entre o basal e a semana 52; pontuação GSGC (*Gait, Stairs, Gower's maneuver, and Chair*) entre o basal e a semana 52.

Análise estatística

O objetivo primário do estudo era demonstrar a superioridade de cipaglucosidase alfa mais miglustato em relação a alglucosidase alfa.

Estimou-se que seriam necessários 99 participantes, para detetar uma magnitude de efeito de 0,7, a um nível de alfa de 0,025 (unilateral), com um poder de 90%, assumindo uma taxa de saídas de 10%.

As análises de eficácia foram efetuadas na população intenção de tratar que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Em relação a 6MWT e capacidade vital, os valores basais foram a média de dois valores obtidos antes da primeira dose sendo, para todas as outras medidas de resultado, o último valor disponível antes da primeira dose. No caso das medidas de resultado com múltiplos itens (por exemplo, teste muscular manual, GSGC), os valores basais em falta foram imputados usando a média do valor basal de todos os doentes dos dois grupos de tratamento sem valores basais em falta. No caso de valores em falta no seguimento, das medidas de resultado secundárias, os valores em falta foram imputados utilizando o método última observação transportada para diante (*last observation carried forward – LOCF*).

O estudo foi controlado para multiplicidade relacionada com a análise das medidas de resultado primária e secundárias, utilizando uma sequência fixa hierarquizada de testes, utilizando a sequência descrita anteriormente.

Resultados

Fluxo de participantes

O estudo teve lugar em 62 centros de 24 países, tendo-se iniciado a 3 de dezembro de 2018 e terminado a 15 de dezembro de 2020. Foram incluídos nas análises de eficácia (população ITT) 85/85 doentes aleatorizados (100%) no grupo cipaglicosidase alfa e 38/40 doentes aleatorizados (95,0%) no grupo alglucosidase alfa. Completaram o estudo 94,1% no grupo cipaglicosidase alfa, e 97,4% no grupo alglucosidase alfa.

O fluxo de participantes é apresentado na Tabela 4.

Tabela 4: Fluxo de participantes

Disposition Status	Cipaglicosidase Alfa/Miglustat	Alglucosidase Alfa/Placebo	Total
Screened	-	-	130
Screen failure	-	-	5
Randomized	85	40	125
Randomized but not dosed	0	2	2
Completed the study, n (%) ^a	80 (94.1)	37 (97.4)	117 (95.1)
Discontinued the study prematurely, n (%) ^a	5 (5.9)	1 (2.6)	6 (4.9)
Reason for premature study discontinuation, n (%) ^a			
Adverse event	0 ^b	1 (2.6)	1 (0.8)
Lost to follow-up	0	0	0
Persistent noncompliance	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Withdrawal of consent by subject	2 (2.4) ^c	0	2 (1.6)
Sponsor decision	0	0	0
Investigator's decision	1 (1.2) ^d	0	1 (0.8)
Death	0	0	0
Worsening of condition	0	0	0
COVID-19 pandemic	1 (1.2) ^e	0	1 (0.8)
Other	1 (1.2) ^f	0	1 (0.8)

Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019 that is caused by the SARS-Cov-2 virus; IAR = infusion-associated reaction; ICF = informed consent form.

Note: Screened subjects were defined as subjects who signed an ICF and participated in study qualification process. Screen failures were defined as subjects who signed an ICF but failed to qualify for the study and were not randomized.

^a Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the Intent-to-Treat Population, which consisted of all randomized subjects who received at least 1 dose of study drug.

^b Three subjects discontinued cipaglicosidase alfa/miglustat due to AEs: Covid-19-related pneumonia ("Other" was checked as reason), IAR ("Withdrawal of consent by subject" was checked as reason), and IAR ("Investigator's decision" was checked as reason).

^c Subject 2024-1103 withdrew consent due to IAR that led to an anaphylactic event; Subject 2301-1421 withdrew consent due to not wanting to travel to the site.

^d Subject 4002-1609 discontinued due to IAR.

^e Subject 2010-1352 withdrew, unwilling to travel to the site.

^f Subject 1107-1681 discontinued due to Covid-19-related pneumonia.

Características basais de participantes

Na população ITT, a idade média era 46,8 anos, 45,4% eram do sexo masculino, 84,6% era de raça de branca e 8,2% de raça asiática. Os doentes do grupo cipaglicosidase alfa eram em geral mais velhos (47,6% vs. 45,1%), com maior proporção de doentes do sexo feminino (57,6% vs. 47,4%), e maior proporção de doentes de raça branca (87,1% vs. 78,9%).

As características demográficas basais dos participantes encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: As características demográficas da população

	Cipaglicosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)	Total (N = 123)
Age at informed consent date (years)			
n	85	38	123
Mean (SD)	47.6 (13.25)	45.1 (13.30)	46.8 (13.27)
Median (Q1, Q3)	48.0 (38.0, 57.0)	46.0 (34.0, 55.0)	47.0 (37.0, 57.0)
Min, max	19, 74	22, 66	19, 74
Age (at informed consent date), n (%)			
≥ 18 to < 35 years	17 (20.0)	10 (26.3)	27 (22.0)
≥ 35 to < 50 years	27 (31.8)	13 (34.2)	40 (32.5)
≥ 50 to < 65 years	30 (35.3)	12 (31.6)	42 (34.1)
≥ 65 years	11 (12.9)	3 (7.9)	14 (11.4)
Gender, n (%)			
Male	36 (42.4)	20 (52.6)	56 (45.5)
Female	49 (57.6)	18 (47.4)	67 (54.5)
Race group ^a			
Asian	3 (3.5)	1 (2.6)	4 (3.3)
Japanese	2 (2.4)	4 (10.5)	6 (4.9)
American Indian or Alaska Native	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Black or African American	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (1.2)	0	1 (0.8)
White	74 (87.1)	30 (78.9)	104 (84.6)
Other	5 (5.9)	1 (2.6)	6 (4.9)

Abbreviations: BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum; ITT = Intent-to-Treat; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation

Note: BMI was calculated as weight/height².

Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the ITT Population.

^a Subjects may have chosen more than 1 racial category.

Fonte: Extraído de referência 2

Do total, 22,8% eram naíves para tratamento, e 77,2% estavam a receber tratamento de substituição enzimática há 7,4 anos; a idade na altura do diagnóstico era 38,9 anos; usavam dispositivos de assistência 22,8%; a distância média percorrida no 6MWT era de 355 metros; e a capacidade vital era 70,5%. Os doentes do grupo cipaglucosidase alfa eram mais velhos à data de diagnóstico (39,9 vs. 36,9 anos), usavam menos dispositivos de assistência (20,0% vs. 28,9%), e mais doentes percorriam uma distância entre 150 e 400 metros (64,7% vs. 57,9%).

Estes dados podem ser observados nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6: As características clínicas da população (I)

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)	Total (N = 123)
ERT status, n (%)			
ERT-naïve	20 (23.5)	8 (21.1)	28 (22.8)
ERT-experienced	65 (76.5)	30 (78.9)	95 (77.2)
ERT duration (years)^a			
n	65	30	95
Mean (SD)	7.48 (3.378)	7.14 (3.635)	7.38 (3.446)
Median (Q1, Q3)	7.60 (4.30, 10.20)	7.10 (3.80, 10.40)	7.40 (4.00, 10.40)
Min, max	2.0, 13.7	2.1, 13.2	2.0, 13.7
ERT duration, n (%)^a			
≥ 2 to < 3 years	4 (6.2)	5 (16.7)	9 (9.5)
≥ 3 to < 5 years	16 (24.6)	6 (20.0)	22 (23.2)
≥ 5 years	45 (69.2)	19 (63.3)	64 (67.4)
Age at diagnosis (years)			
n	85	38	123
Mean (SD)	39.9 (13.82)	36.9 (15.30)	38.9 (14.30)
Median (Q1, Q3)	40.0 (30.0, 51.0)	40.0 (26.0, 49.0)	40.0 (30.0, 51.0)
Min, max	1, 66	7, 63	1, 66
Age at first ERT dose (years)^b			
n	65	30	95
Mean (SD)	40.8 (12.71)	38.7 (15.14)	40.2 (13.48)
Median (Q1, Q3)	41.0 (32.0, 52.0)	40.5 (26.0, 51.0)	41.0 (31.0, 52.0)
Min, max	9, 66	12, 62	9, 66

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; max = maximum; min = minimum; ITT = Intent-to-Treat; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation

Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the ITT Population.

^a Enzyme replacement therapy duration was calculated as ROUND ((date of informed consent - date of first dose of ERT)/365.25, 0.1).

^b For subjects who were ERT-experienced only.

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 7: As características clínicas da população (II)

	Cipaglucoosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucoosidase Alfa/Placebo (N = 38)	Total (N = 123)
Using a ssistive devices atBaseline, n (%)			
Yes	17 (20.0)	11 (28.9)	28 (22.8)
No	68 (80.0)	27 (71.1)	95 (77.2)
History of falls, n (%)			
Yes	44 (51.8)	17 (44.7)	61 (49.6)
No	41 (48.2)	21 (55.3)	62 (50.4)
History of IARs, n (%)			
Yes	18 (21.2)	6 (15.8)	24 (19.5)
No	67 (78.8)	32 (84.2)	99 (80.5)
Baseline 6MWD (meters) ^a			
n	85	38	123
Mean (SD)	357.931 (111.843)	350.142 (119.776)	355.524 (113.915)
Median (Q1, Q3)	359.500 (298.900, 418.500)	358.450 (285.500, 420.000)	359.500 (296.050, 420.000)
Min, max	79.00, 575.00	112.50, 623.00	79.00, 623.00
Baseline % predicted 6MWD(%) ^a			
n	85	38	123
Mean (SD)	57.819 (15.797)	55.693 (17.179)	57.162 (16.196)
Median (Q1, Q3)	59.200 (48.200, 69.450)	55.850 (46.550, 69.350)	57.950 (48.100, 69.450)
Min, max	11.10, 91.00	17.10, 83.20	11.10, 91.00
Baseline 6MWD category 1, n (%) ^a			
≥ 75 to < 150 m	4 (4.7)	4 (10.5)	8 (6.5)
≥ 150 to < 400 m	55 (64.7)	22 (57.9)	77 (62.6)
≥ 400 m	26 (30.6)	12 (31.6)	38 (30.9)
Baseline pulmonary function ^b			
Sitting % predicted FVC			
n	85	38	123
Mean (SD)	70.74 (19.573)	70.04 (21.301)	70.52 (20.037)
Median (Q1, Q3)	70.00 (56.00, 84.00)	71.25 (50.00, 89.00)	70.00 (55.00, 85.50)
Min, max	30.5, 132.5	31.5, 122.0	30.5, 132.5

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; FVC = forced vital capacity; GSGC = Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair; Hex4 = hexose tetrasaccharide; IAR = infusion-associated reaction; ITT = Intent-to-Treat; max = maximum; min = minimum; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
 Note: Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair total score ranged from 4 (normal performance) to 27 (worst performance); manual muscle test total score ranges from 0 to 80, with lower scores indicating lower overall muscle strength.

Note: Median in "<Median" and "≥Median" was the median of the total group in the ITT Population.

Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the ITT Population.

^a Baseline was the average of the last 2 values obtained on or prior to the first dose date.

^b Baseline for FVC was the average of the last 2 values obtained on or prior to the first dose date for each parameter.

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia***Varição, entre o basal e a semana 52, na capacidade para a marcha (6MWT)***

No grupo cipaglicosidase alfa, a distância percorrida no 6MWT foi de 357,9 metros no basal e 376,4 metros às 52 semanas (diferença 20,56 metros; min, max -3,75 a 43,50); no grupo alglucosidase alfa, a distância percorrida no 6MWT foi de 350,9 metros no basal e 359,7 metros às 52 semanas (diferença 8,02 metros; min, max -55,6 a 127,0); com uma diferença média (quadrados mínimos) entre grupos de tratamento (extraído de Tabela 16 do CSR) de 5,33 metros (IC95% -15,21 a 25,88; $p = 0,304$), não tendo atingido o limiar de significância estatística.

Estes dados podem ser observados na Tabela 8.

Tabela 8: Variação, entre o basal e a semana 52, na capacidade para a marcha (6MWT)

	Cipaglicosidase Alfa/Miglustat (N = 85)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 37)	
	Absolute Value	CHG	Absolute Value	CHG
Baseline ^a				
n	85	--	37	--
Mean (SD)	357.93 (111.843)	--	350.95 (121.322)	--
Median (Q1, Q3)	359.50 (298.90, 418.50)	--	365.50 (285.50, 420.00)	--
Min, max	79.0, 575.0	--	112.5, 623.0	--
Week 52-Observed				
n	81	81	36	36
Mean (SD)	376.41 (122.925)	20.56 (42.266)	359.70 (137.361)	8.02 (40.564)
Median (Q1, Q3)	380.50 (300.00, 465.00)	12.50 (-3.75, 43.50)	371.75 (262.50, 457.50)	3.15 (-21.75, 22.78)
Min, max	79.6, 601.5	-59.5, 173.5	67.0, 648.6	-55.6, 127.0
Week 52-LOCF				
n	85	85	37	37
Mean (SD)	378.72 (123.348)	20.79 (42.773)	358.19 (135.750)	7.24 (40.277)
Median (Q1, Q3)	380.50 (300.00, 473.00)	12.50 (-6.90, 43.50)	370.00 (263.00, 446.50)	1.40 (-21.00, 20.00)
Min, max	79.6, 601.5	-59.5, 173.5	67.0, 648.6	-55.6, 127.0
MMRM parameter estimation and comparison at Week 52 ^b				
n	81		36	
LS mean (SE)	21.31 (4.649)		7.10 (7.043)	
95% CI of LS means	(12.10, 30.53)		(-6.86, 21.06)	
Difference of LS means (SE) (cipaglicosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			14.21 (8.481)	
95% CI of difference			(-2.60, 31.02)	
1-sided p-value			0.048	
Parameter estimation and comparison from nonparametric ANCOVA ^c				
Difference in LS means (SE) (cipaglicosidase alfa - alglucosidase alfa/placebo)			13.66 (7.564)	
95% CI of difference			(-1.17, 28.48)	
1-sided p-value			0.036	

Fonte: Extraído de referência 2

Capacidade vital (% do previsto) entre o basal e a semana 52

No grupo cipaglicosidase alfa, a capacidade vital era de 70,4% no basal e 69,8% às 52 semanas (diferença -0,93%; min, max -17,0 a 14,0); no grupo alglucosidase alfa, a capacidade vital era de 69,7% no basal e 65,7% às 52 semanas (diferença -3,95%; min, max -19,5 a 2,0); com uma diferença média (quadrados mínimos) entre grupos de tratamento (extraído de Tabela 16 do CSR) de 2,32% (IC95% 0,02 a 4,62; p nominal unilateral= 0,024).

Estes dados podem ser observados na Tabela 9.

Tabela 9: Capacidade vital (% do previsto) entre o basal e a semana 52

	Cipaglicosidase Alfa/Miglustat (N = 85)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 37)	
	Absolute Value	CHG	Absolute Value	CHG
Baseline ^a				
n	85	–	37	–
Mean (SD)	70.74 (19.573)	–	69.68 (21.475)	–
Median (Q1, Q3)	70.00 (56.00, 84.00)	–	71.00 (50.00, 89.00)	–
Min, max	30.5, 132.5	–	31.5, 122.0	–
Week 52-LOCF				
n	84 ^b	84	37	37
Mean (SD)	69.81 (19.861)	-0.93 (6.231)	65.73 (21.109)	-3.95 (4.892)
Median (Q1, Q3)	69.00 (57.00, 82.00)	-1.00 (-5.00, 4.00)	69.00 (49.00, 80.00)	-3.00 (-6.50, 0.00)
Min, max	30.0, 137.0	-17.0, 14.0	28.0, 108.0	-19.5, 2.0
ANCOVA parameter estimation and comparison at Week 52 ^c				
n	84		37	
LS means (SE)	-1.04 (0.624)		-3.70 (0.953)	
95% CI of LS means	(-2.28, 0.19)		(-5.59, -1.81)	
Difference of LS means (SE) (cipaglicosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			2.66 (1.156)	
95% CI of difference			(0.37, 4.95)	
1-sided p-value			0.012	

Fonte: Extraído de referência 2

Teste muscular manual dos membros inferiores entre o basal e a semana 52

O teste muscular manual (MMT) é um teste que avalia manualmente a força muscular, utilizando a escala *Medical Research Criteria* (MRC), cuja pontuação varia entre 0 (sem contração muscular observada ou identificada por palpação - paralisia), e 5 em que o músculo é capaz de mover a articulação completamente, contra a gravidade e máxima força de oposição. Nos membros inferiores são avaliados a flexão da anca com o doente em decúbito dorsal, a abdução da anca com o doente em decúbito lateral, e extensão do joelho com o doente em decúbito ventral. A pontuação total da força dos membros inferiores varia entre 0 e 40, com pontuações mais baixas indicando menor força muscular.

No grupo cipaglucosidase alfa, a pontuação total MMR era de 33,0 no basal e 34,4 às 52 semanas (diferença 1,36; min, max -2,0 a 7,0); no grupo alglucosidase alfa, a pontuação total MMR era de 33,6 no basal e 34,6 às 52 semanas (diferença 1,00; min, max -2,0 a 2,0); com uma diferença média (quadrados mínimos) entre grupos de tratamento (extraído de Tabela 16 do CSR) de 0,99 (IC95% -0,43 a 2,41; p nominal unilateral= 0,084).

Estes dados podem ser observados na Tabela 10.

Tabela 10: Teste muscular manual dos membros inferiores entre o basal e a semana 52

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 20)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 7)	
	Absolute Value	CHG	Absolute Value	CHG
Baseline ^a				
n	20	–	7	–
Mean (SD)	33.00 (4.686)	–	33.57 (3.359)	–
Median (Q1, Q3)	34.50 (30.00, 36.00)	–	32.00 (30.00, 37.00)	–
Min, max	22.0, 39.0	–	30.0, 38.0	–
Week 52-LOCF				
n	20	20	7	7
Mean (SD)	34.35 (4.977)	1.36 (2.554)	34.57 (3.910)	1.00 (1.528)
Median (Q1, Q3)	36.00 (30.00, 38.00)	1.00 (0.00, 2.00)	34.00 (32.00, 37.00)	2.00 (0.00, 2.00)
Min, max	25.0, 40.0	-2.0, 7.0	28.0, 40.0	-2.0, 2.0
Parameter estimation and comparison from ANCOVA ^b				
n	20		7	
LS means (SE)	1.46 (0.547)		0.69 (1.013)	
95% CI of LS means	(0.32, 2.61)		(-1.43, 2.80)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			0.78 (1.230)	
95% CI of difference			(-1.79, 3.34)	
1-sided p-value			0.267	

PROMIS-função física entre o basal e a semana 52

O PROMIS (*Patient-reported Outcomes Measurement Information System*) é um questionário a ser preenchido pelo doente que avalia vários domínios como a dor, fadiga, capacidade funcional, distúrbios emocionais, e integração social, e que não é específico para nenhuma doença. Neste estudo foram avaliados o PROMIS - função física, e PROMIS – fadiga.

No grupo cipaglicosidase alfa, a pontuação do PROMIS – função física era de 74,7 no basal e 77,2 às 52 semanas (diferença 2,50; min, max -8,0 a 28,0); no grupo alglucosidase alfa, a pontuação PROMIS – função física era de 72,7 no basal e 77,9 às 52 semanas (diferença 5,14; min, max -6,0 a 16,0); com uma diferença média (quadrados mínimos) entre grupos de tratamento (extraído de Tabela 16 do CSR) de 1,37 (IC95% -2,03 a 4,77; p nominal unilateral= 0,213).

Estes dados podem ser observados na Tabela 11.

Tabela 11: PROMIS – função física

	Cipaglicosidase Alfa/Miglustat (N = 20)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 7)	
	Absolute Value	CHG	Absolute Value	CHG
Baseline^a				
n	20	–	7	–
Mean (SD)	74.65 (11.984)	–	72.71 (16.317)	–
Median (Q1, Q3)	76.00 (67.00, 83.00)	–	67.00 (56.00, 91.00)	–
Min, max	50.0, 96.0	–	53.0, 93.0	–
Week 52-LOCF				
n	20	20	7	7
Mean (SD)	77.15 (11.536)	2.50 (8.618)	77.86 (15.742)	5.14 (7.819)
Median (Q1, Q3)	77.50 (68.50, 87.50)	0.00 (-3.00, 7.50)	80.00 (69.00, 91.00)	5.00 (-1.00, 13.00)
Min, max	56.0, 95.0	-8.0, 28.0	50.0, 94.0	-6.0, 16.0
Parameter estimation and comparison from ANCOVA^b				
n	20		7	
LS means (SE)	1.87 (1.917)		6.96 (3.539)	
95% CI of LS means	(-2.13, 5.86)		(-0.43, 14.34)	
Difference of LS means (SE) (cipaglicosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			-5.09 (4.288)	
95% CI of difference			(-14.04, 3.85)	
1-sided p-value			0.876	

PROMIS-fadiga entre o basal e a semana 52

No grupo cipaglucosidase alfa, a pontuação PROMIS – fadiga era de 23,1 no basal e 20,6 às 52 semanas (diferença 2,50; min, max -19,0 a 9,0); no grupo alglucosidase alfa, a pontuação PROMIS – fadiga era de 24,1 no basal e 16,4 às 52 semanas (diferença -7,70; min, max -21,0 a 5,0); com uma diferença média (quadrados mínimos) entre grupos de tratamento (extraído de Tabela 16 do CSR) de 0,13 (IC95% -2,00 a 2,27; p nominal unilateral= 0,549).

Estes dados podem ser observados na Tabela 12.

Tabela 12: PROMIS – fadiga

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 20)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 7)	
	Absolute Value	CHG	Absolute Value	CHG
Baseline^a				
n	20	–	7	–
Mean (SD)	23.10 (9.614)	–	24.13 (8.360)	–
Median (Q1, Q3)	20.95 (15.00, 29.50)	–	24.00 (20.00, 31.00)	–
Min, max	10.0, 40.0	–	9.0, 34.0	–
Week 52-LOCF				
n	20	20	7	7
Mean (SD)	20.60 (9.681)	-2.50 (5.630)	16.43 (7.231)	-7.70 (8.771)
Median (Q1, Q3)	16.50 (15.00, 27.50)	-2.00 (-4.50, 0.00)	15.00 (8.00, 25.00)	-6.90 (-16.00, -1.00)
Min, max	8.0, 40.0	-19.0, 9.0	8.0, 26.0	-21.0, 5.0
Parameter estimation and comparison from ANCOVA^b				
n	20		7	
LS means (SE)	-2.99 (1.487)		-6.28 (2.757)	
95% CI of LS means	(-6.09, 0.11)		(-12.03, -0.53)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			3.29 (3.346)	
95% CI of difference			(-3.69, 10.27)	
1-sided p-value			0.831	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; ITT-LOCF = Intent-to-Treat-Last Observation Carried Forward; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error

Note: The total score ranges from 8 to 40, with a lower score indicating less impact by fatigue, and it is calculated by summing up the scores (1 to 5) across all 8 items.

^a Baseline was the last non-missing value prior to the administration of the first dose of study drug.

^b All estimates were obtained from the ANCOVA model including terms for treatment, baseline PROMIS-Fatigue total score, age, height, weight (all as continuous covariates), and gender.

Pontuação GSGC (Gait, Stairs, Gower's maneuver, and Chair) entre o basal e a semana 52

A pontuação GSGC (*Gait, Stairs, Gower's maneuver, and Chair*) fornece um quadro sobre a função motora em 4 contextos: marcha (gait) ao longo de 10 metros (1-7 pontos); subir quatro degraus de escada (1-7 pontos); manobra de Gower que avalia a capacidade de mudar de decúbito dorsal para a posição de pé (1-7 pontos); passar da posição de sentado numa cadeira para a posição de pé (1-6 pontos). A pontuação varia entre 4 e 27 pontos, com as pontuações mais altas indicando pior função motora.

No grupo cipaglicosidase alfa, a pontuação GSGC era de 11,3 no basal e 10,1 às 52 semanas (diferença -0,56; min, max -8,0 a 4,0); no grupo alglucosidase alfa, a pontuação GSGC era de 10,9 no basal e 12,4 às 52 semanas (diferença 1,29; min, max 0,0 a 5,0); com uma diferença média (quadrados mínimos) entre grupos de tratamento (extraído de Tabela 16 do CSR) de -1,30 (IC95% -2,34 a -0,26; p nominal unilateral= 0,007).

Segurança

O perfil de segurança foi idêntico entre os grupos em comparação.

No grupo cipaglicosidase alfa, observaram-se eventos adversos em 81/85 doentes (95,3%) e no grupo alglucosidase alfa em 37/38 doentes (97,4%) (risco relativo 0,979; IC95% 0,912 a 1,050; p= 0,549).

Observaram-se eventos adversos graves em 8/85 doentes (9,4%) no grupo cipaglicosidase alfa e em 1/38 doentes (2,6%) no grupo alglucosidase alfa (risco relativo 3,535; IC95% 0,458 a 27,28; p= 0,226).

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 1/85 doentes (1,2%) no grupo cipaglicosidase alfa e 1/38 doentes (2,6%) no grupo alglucosidase alfa (risco relativo 0,447; IC95% 0,0287 a 6,961; p= 0,566).

Não se observaram mortes atribuídas a eventos adversos em nenhum dos grupos de tratamento.

Estes dados podem ser observados na Tabela 13.

Tabela 13: Eventos adversos

	Cipaglicosidase Alfa/Miglustat (N = 85)			Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)			Total (N = 123) n (%)
	Cipaglicosidase Alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)	Alglucosidase Alfa n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)	
Subjects who had any TEAE			81 (95.3)			37 (97.4)	118 (95.9)
Subjects who had any TEAE leading to study drug discontinuation	–	–	2 (2.4)	–	–	1 (2.6)	3 (2.4)
Subjects who had any study drug-related TEAE	24 (28.2)	18 (21.2)	26 (30.6)	10 (26.3)	11 (28.9)	14 (36.8)	40 (32.5)
Subjects who had any study drug-related TEAE leading to study drug discontinuation	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (1.6)
Subjects who had any TESAE			8 (9.4)			1 (2.6)	9 (7.3)
Subjects who had any TESAE leading to study drug discontinuation	–	–	1 (1.2)	–	–	1 (2.6)	2 (1.6)
Subjects who had any study drug-related TESAE	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.8)
Subjects who had any study drug-related TESAE leading to study drug discontinuation	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.8)
Subjects who had any TEAE leading to death	–	–	0	–	–	0	0

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event

Note: A TEAE was defined as any event that started or changed in intensity on or after the first dose of study drug.

Note: A study drug-related TEAE was defined as a TEAE with the corresponding relationship to study drug marked as definite, probable, or possible. For the total column under each treatment, the subject was counted only once under the category according to the worst relationship for any component of the treatment. If relationship was missing, it was classified as related.

Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the Safety Population.

Fonte: Extraído de referência 2

Eventos adversos mais frequentes com cipaglicosidase alfa incluíram nasofaringite (22,4% vs. 7,9%), infecção do trato urinário (14,1% vs. 5,3%), dor nas extremidades (12,9% vs. 5,3%), e dor na orofaringe (11,8% vs. 5,3%). Estes eventos adversos não foram atribuídos ao fármaco.

Estes dados podem ser observados na Tabela 14.

Tabela 14: Eventos adversos

Preferred Term - n (%)	Cipaglicosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)	Total (N = 123)
Subjects with any TEAE	81 (95.3)	37 (97.4)	118 (95.9)
Fall	25 (29.4)	15 (39.5)	40 (32.5)
Headache	20 (23.5)	9 (23.7)	29 (23.6)
Nasopharyngitis	19 (22.4)	3 (7.9)	22 (17.9)
Myalgia	14 (16.5)	5 (13.2)	19 (15.4)
Arthralgia	13 (15.3)	5 (13.2)	18 (14.6)
Nausea	10 (11.8)	8 (21.1)	18 (14.6)
Back pain	9 (10.6)	7 (18.4)	16 (13.0)
Diarhoea	11 (12.9)	4 (10.5)	15 (12.2)
Urinary tract infection	12 (14.1)	2 (5.3)	14 (11.4)
Fatigue	8 (9.4)	5 (13.2)	13 (10.6)
Pain in extremity	11 (12.9)	2 (5.3)	13 (10.6)
Oropharyngeal pain	10 (11.8)	2 (5.3)	12 (9.8)

Fonte: Extraído de referência 2

Pombiliti (cipaglucoosidade) e Opfolda (Miglustato)

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de cipaglucoosidade alfa mais miglustato foi depois analisado para cada medida de resultado (Tabela 15).

Tabela 15. Benefício adicional por medida de resultado						
Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Mortalidade	9	Cipaglucoosidade alfa + miglustato	Alglucoosidade alfa	Não provado	Não avaliado	Não aplicável
Qualidade de Vida	9	Cipaglucoosidade alfa + miglustato	Alglucoosidade alfa	Não provado	Sem diferença estatística	
Dependência de suporte ventilatório	9	Cipaglucoosidade alfa + miglustato	Alglucoosidade alfa	Não provado	Não avaliado	Não aplicável
Perda da capacidade da marcha	9	Cipaglucoosidade alfa + miglustato	Alglucoosidade alfa	Não provado	Sem diferença estatística	
Sintomatologia respiratória associada ao Pompe	8	Cipaglucoosidade alfa + miglustato	Alglucoosidade alfa	Não provado	Não avaliado	Não aplicável
Alterações na força muscular (escalas validadas)	8	Cipaglucoosidade alfa + miglustato	Alglucoosidade alfa	Não provado	Sem diferença estatística	
Sintomatologia gastrointestinal do Pompe (Ex. RGE)	7	Cipaglucoosidade alfa + miglustato	Alglucoosidade alfa	Não provado	Não avaliado	Não aplicável
Variação dos testes de função respiratória	6	Cipaglucoosidade alfa + miglustato	Alglucoosidade alfa	Não provado	Sem diferença estatística	
Mortalidade por eventos adversos	9	Cipaglucoosidade alfa + miglustato	Alglucoosidade alfa	Não provado	Sem diferença estatística	
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Cipaglucoosidade alfa + miglustato	Alglucoosidade alfa	Não provado	Sem diferença estatística	
Eventos adversos graves	7	Cipaglucoosidade alfa + miglustato	Alglucoosidade alfa	Não provado	Sem diferença estatística	
Eventos adversos	5	Cipaglucoosidade alfa + miglustato	Alglucoosidade alfa	Não provado	Sem diferença estatística	

7. Qualidade da evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como moderada para todas as medidas de resultado (Tabela 16).

A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Esta classificação significa moderada certeza de resultados. Isto significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

Tabela 16: Avaliação da certeza de resultados											
	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
Mortalidade	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Qualidade de Vida	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não claro*	Sim	Não**	NA	Moderada	1
Dependência de suporte ventilatório	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Perda da capacidade da marcha	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	NA	Moderada	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 claro*	Sim	Não**	NA	Moderada	1
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	Não claro*	Sim	Não**	NA	Moderada	1
Mortalidade por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	NA	Moderada	1
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	NA	Moderada	1
Eventos adversos graves	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	NA	Moderada	1
Eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	NA	Moderada	1

Nota: ‘sim’ significa ausência de problema no domínio respetivo

*A falta de informação sobre o número de dados em falta, para cada medida de resultado, dificulta a avaliação do potencial impacto dos dados em falta nos resultados; **Intervalo confiança a 95% inclui o valor nulo/não formalmente testado

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão avaliou o benefício adicional da cipaglicosidase alfa “*em combinação com o estabilizador de enzimas miglustato para o tratamento de adultos com doença de Pompe de início tardio*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de cipaglicosidase alfa mais miglustato em duas subpopulações: 1- Adultos com doença de Pompe de início tardio, sem tratamento prévio, em que a intervenção era cipaglicosidase alfa mais miglustato, e o comparador era alglucosidase alfa; 2- Adultos com doença de Pompe de início tardio, sob terapêutica com TSE, em que a intervenção era cipaglicosidase alfa mais miglustato, e o comparador era alglucosidase alfa.

A Comissão avaliou a evidência sobre a eficácia e segurança comparativa de cipaglicosidase alfa mais miglustato na indicação de interesse submetida pelo TAIM e considerou que o estudo relevante era o estudo ATB200-03 (PROPEL).

O estudo ATB200-03 (PROPEL)⁵ foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 62 centros de 24 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 125 doentes adultos com doença de Pompe de início tardio, que tinham recebido alglucosidase alfa há pelo menos 2 anos (n= 65), ou que não tinham recebido previamente tratamento (n= 20), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1 para receber cipaglicosidase alfa, na dose de 20 mg/Kg, por via intravenosa, em combinação com miglustato oral (n= 85); ou alglucosidase alfa, na dose de 20 mg/Kg, por via intravenosa, em combinação com placebo (n= 38), e avaliou a variação da capacidade para a marcha (distância de marcha em 6 minutos), entre o basal e a semana 52.

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos; com pelo menos 40 quilos de peso; com um diagnóstico de doença de Pompe de início tardio, baseado numa deficiência do enzima glucosidase alfa (GAA) ou genotipagem GAA; que apresentavam uma capacidade vital de pelo menos 30% do previsto para adultos saudáveis; e com dois 6MWT considerados válidos e cumprindo os seguintes critérios: distância percorrida nos dois 6MWT superior ou igual a 75 metros, valores dos dois 6MWT iguais ou inferiores a 90% do valor previsto para adultos saudáveis, e o menor valor do 6MWT não diferir em mais de 20%

em relação ao valor do mais elevado. Para serem incluídos, os doentes tinham de cumprir um dos seguintes critérios: estarem medicados com alglucosidase alfa, na dose de 20 mg/Kg a cada duas semanas há pelo menos 24 meses, ou não terem recebido previamente terapêutica de substituição enzimática. Foram excluídos os doentes que tivessem recebido qualquer outro tratamento para a doença de Pompe que não a alglucosidase alfa; que tivessem recebido tratamento genético para a doença de Pompe; que necessitassem de suporte ventilatório diário por mais de 6 horas enquanto acordados; que, nos últimos 30 dias, estivessem medicados com miglitol, miglustato, acarbose, ou voglibose; ou que recusassem efetuar teste genético.

A matriz de avaliação definida pelo Infarmed incluía duas perguntas de investigação: 1- Como é que cipaglucosidase alfa mais miglustato se compara com alglucosidase alfa, na população de adultos com doença de Pompe de início tardio, sem tratamento prévio; 2- Como é que cipaglucosidase alfa mais miglustato se compara com alglucosidase alfa, na população de adultos com doença de Pompe de início tardio, sob terapêutica com TSE. O TAIM submeteu um único estudo, em que 76,5% da população estava sob terapêutica com TSE, e 23,5% não tinha recebido qualquer tratamento. A Comissão considerou esta prova aceitável para responder às duas perguntas de investigação.

O TAIM implementou medidas de mitigação do risco de viés que foram consideradas adequadas: o estudo foi aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, em que foi usado um sistema de resposta voz interativo/ resposta web interativa (IVRS/IWRS) para alocar os participantes aos braços de tratamento. A aleatorização foi estratificada por TSE prévia (sim vs. não), e resultado do 6MWT (75 a <150 metros vs. 150 a <400 metros vs ≥400 metros).

Os doentes alocados a cipaglucosidase alfa, receberam cipaglucosidase alfa, na dose de 20 mg/Kg, em infusão intravenosa ao longo de 4 horas, a cada duas semanas, em combinação com miglustato oral, nas doses de 195 mg ou 260 mg por dia em função do peso corporal: nos doentes com peso entre 40 quilos e menos de 50 quilos, receberam miglustato na dose de 195 mg por dia; nos doentes com pelo menos 50 quilos receberam miglustato na dose de 260 mg por dia. Os doentes alocados a alglucosidase alfa, receberam alglucosidase alfa, na dose de 20 mg/Kg, em infusão intravenosa ao longo de 4 horas, a cada duas semanas, em combinação com placebo. As doses utilizadas estão de acordo com o RCM, e foram consideradas adequadas.

As análises de eficácia foram efetuadas na população intenção de tratar que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. Receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo 85/85 doentes (100%) no grupo cipaglucosidase alfa, e 38/40 doentes (95%) no grupo alglucosidase alfa. A Comissão considerou que as análises de eficácia utilizando esta população eram aceitáveis.

O objetivo primário do estudo era demonstrar a superioridade de cipaglucosidase alfa mais miglustato em relação a alglucosidase alfa. Estimou-se que seriam necessários 99 participantes, para detetar uma magnitude de efeito de 0,7, a um nível de alfa de 0,025 (unilateral), com um poder de 90%, assumindo uma taxa de saídas de 10%.

O estudo teve uma medida de resultado primária, e cinco medidas de resultado secundárias. A medida de resultado primária foi a variação, entre o basal e a semana 52, no 6MWT. As medidas de resultado secundárias, incluíram os seguintes parâmetros: capacidade vital (% do previsto) entre o basal e a semana 52; teste muscular manual dos membros inferiores entre o basal e a semana 52; 6MWT entre o basal e semana 26; PROMIS-função física entre o basal e a semana 52; PROMIS-fadiga entre o basal e a semana 52; pontuação GSGC (*Gait, Stairs, Gower's maneuver, and Chair*) entre o basal e a semana 52.

Em relação aos valores em falta, no caso das medidas de resultado com múltiplos itens (por exemplo, teste muscular manual, GSGC), os valores basais em falta foram imputados usando o valor basal médio de todos os doentes dos dois grupos de tratamento sem valores basais em falta. No caso de valores em falta no seguimento, das medidas de resultado secundárias, estes foram imputados utilizando o método última observação transportada para diante (*last observation carried forward – LOCF*). Este método não é considerado o mais adequado. Foram efetuadas análises de sensibilidade, utilizando apenas os valores observados (sem imputação), que deram resultados semelhantes. Contudo, a falta de informação sobre o número de dados em falta, para cada medida de resultado, dificulta a avaliação do potencial impacto dos dados em falta nos resultados.

O estudo foi fortemente controlado para multiplicidade relacionada com a análise das medidas de resultado primária e secundárias, utilizando uma sequência fixa hierarquizada de testes, seguindo a seguinte ordem: variação, entre o basal e a semana 52, no 6MWT; capacidade vital (% do previsto) entre o basal e a semana 52; teste muscular manual dos membros inferiores entre o basal e a semana 52; 6MWT entre o basal e semana 26; PROMIS-função física entre o basal e a semana 52; PROMIS-fadiga

entre o basal e a semana 52; pontuação GSGC (*Gait, Stairs, Gower's maneuver, and Chair*) entre o basal e a semana 52.

Observaram-se alguns desequilíbrios nas características basais dos grupos em comparação. Os doentes do grupo cipaglucosidase alfa eram mais velhos à data de diagnóstico (39,9 vs. 36,9 anos), usavam menos dispositivos de assistência (20,0% vs. 28,9%), e mais doentes percorriam uma distância entre 150 e 400 metros (64,7% vs. 57,9%). Estes dados sugerem que os doentes do grupo cipaglucosidase alfa podiam ter doença menos grave, e ter favorecido cipaglucosidase alfa.

Em termos de resultados, e em relação à capacidade para a marcha (6MWT), no grupo cipaglucosidase alfa, a distância percorrida no 6MWT foi de 357,9 metros no basal e 376,4 metros às 52 semanas (diferença 20,56 metros; min, max -3,75 a 43,50), e no grupo alglucosidase alfa, a distância percorrida no 6MWT foi de 350,9 metros no basal e 359,7 metros às 52 semanas (diferença 8,02 metros; min, max -55,6 a 127,0), com uma diferença média (quadrados mínimos) entre grupos de tratamento de 5,33 metros (IC95% -15,21 a 25,88; $p=0,304$), não tendo atingido o limiar de significância estatística. Por este motivo, e devido ao controlo para multiplicidade, já não foi possível testar formalmente nenhuma das medidas de resultado secundárias. Assim, o estudo não mostrou benefício adicional de cipaglucosidase alfa mais miglustato em comparação com alglucosidase alfa, em relação a nenhuma das medidas de resultado secundárias principais.

O perfil de segurança foi idêntico entre os grupos em comparação. Observaram-se eventos adversos em 81/85 doentes (95,3%) no grupo cipaglucosidase alfa e em 37/38 doentes (97,4%) no grupo alglucosidase alfa (risco relativo 0,979; IC95% 0,912 a 1,050; $p=0,549$). Observaram-se eventos adversos graves em 8/85 doentes (9,4%) no grupo cipaglucosidase alfa e em 1/38 doentes (2,6%) no grupo alglucosidase alfa (risco relativo 3,535; IC95% 0,458 a 27,28; $p=0,226$). Descontinuaram tratamento por eventos adversos 1/85 doentes (1,2%) no grupo cipaglucosidase alfa e 1/38 doentes (2,6%) no grupo alglucosidase alfa (risco relativo 0,447; IC95% 0,0287 a 6,961; $p=0,566$). Não se observaram mortes atribuídas a eventos adversos em nenhum dos grupos de tratamento.

Resumo da avaliação global de benefício

A matriz de avaliação definida pelo Infarmed incluía duas perguntas de investigação: 1- Como é que cipaglicosidase alfa mais miglustato se compara com alglucosidase alfa, na população de adultos com doença de Pompe de início tardio, sem tratamento prévio; 2- Como é que cipaglicosidase alfa mais miglustato se compara com alglucosidase alfa, na população de adultos com doença de Pompe de início tardio, sob terapêutica com TSE. O TAIM submeteu um único estudo, em que 76,5% da população estava sob terapêutica com TSE, e 23,5% não tinha recebido qualquer tratamento. A Comissão considerou esta prova aceitável para responder às duas perguntas de investigação.

O resumo da avaliação global sobre o valor terapêutico acrescentado de cipaglicosidase alfa mais miglustato encontra-se sintetizado na Tabela 17.

Tabela 17: Resumo da avaliação global de benefício

Pergunta de investigação	População	Intervenção	Comparador	Valor Terapêutico Acrescentado
1	Adultos com doença de Pompe de início tardio, sem tratamento prévio	– Cipaglicosidase alfa mais miglustato	– Alglucosidase alfa	– Não provado
2	Adultos com doença de Pompe de início tardio, sob terapêutica com TSE	– Cipaglicosidase alfa mais miglustato	– Alglucosidase alfa	– Não provado

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão avaliou o valor terapêutico acrescentado de cipaglucosidase alfa “*em combinação com o estabilizador de enzimas miglustato para o tratamento de adultos com doença de Pompe de início tardio*”.

A Comissão concluiu que foi não demonstrado valor terapêutico acrescentado de cipaglucosidase alfa mais miglustato em relação a alglucosidase alfa. Contudo, a Comissão ficou convencida da utilidade deste regime pelo que recomenda o seu financiamento ao abrigo do art.º 25º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico (ATB200-03 - PROPEL), que teve lugar em 62 centros de 24 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 125 doentes adultos com doença de Pompe de início tardio, que tinham recebido alglucosidase alfa há pelo menos 2 anos (n= 65), ou que não tinham recebido previamente tratamento (n= 20), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1 para receber cipaglucosidase alfa, na dose de 20 mg/Kg, por via intravenosa, em combinação com miglustato oral (n= 85); ou alglucosidase alfa, na dose de 20 mg/Kg, por via intravenosa, em combinação com placebo (n= 38), e avaliou a capacidade para a marcha avaliada pelo teste da marcha de 6 minutos, entre o basal e a semana 52, não mostrou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento.
- Em relação à capacidade para a marcha (6MWT), no grupo cipaglucosidase alfa, a distância percorrida no 6MWT foi de 357,9 metros no basal e 376,4 metros às 52 semanas (diferença 20,56 metros; min, max -3,75 a 43,50), e no grupo alglucosidase alfa, a distância percorrida no 6MWT foi de 350,9 metros no basal e 359,7 metros às 52 semanas (diferença 8,02 metros; min, max -55,6 a 127,0), com uma diferença média (quadrados mínimos) entre grupos de tratamento de 5,33 metros (IC95% -15,21 a 25,88; p= 0,304), não tendo atingido o limiar de significância estatística. Por este motivo, e devido ao controlo para multiplicidade, já não foi possível testar formalmente nenhuma das medidas de resultado secundárias. Na avaliação global, concluiu-se que o estudo não mostrou benefício adicional de cipaglucosidase alfa mais miglustato em

comparação com alglucosidase alfa, em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

- O perfil de segurança foi idêntico entre os grupos em comparação. Observaram-se eventos adversos em 81/85 doentes (95,3%) no grupo cipaglicosidase alfa e em 37/38 doentes (97,4%) no grupo alglucosidase alfa (risco relativo 0,979; IC95% 0,912 a 1,050; $p=0,549$). Observaram-se eventos adversos graves em 8/85 doentes (9,4%) no grupo cipaglicosidase alfa e em 1/38 doentes (2,6%) no grupo alglucosidase alfa (risco relativo 3,535; IC95% 0,458 a 27,28; $p=0,226$). Descontinuaram tratamento por eventos adversos 1/85 doentes (1,2%) no grupo cipaglicosidase alfa e 1/38 doentes (2,6%) no grupo alglucosidase alfa (risco relativo 0,447; IC95% 0,0287 a 6,961; $p=0,566$). Não se observaram mortes atribuídas a eventos adversos em nenhum dos grupos de tratamento.

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 Pombiliti e Opfolda (cipaglicosidase alfa + miglustato) 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

A Comissão avaliou o valor terapêutico acrescentado de cipaglucosidase alfa “*em combinação com o estabilizador de enzimas miglustato para o tratamento de adultos com doença de Pompe de início tardio*”.

A Comissão concluiu que foi não demonstrado valor terapêutico acrescentado de cipaglucosidase alfa mais miglustato em relação a alglucosidase alfa. Contudo, a Comissão ficou convencida da utilidade deste regime pelo que recomenda o seu financiamento ao abrigo do art.º 25º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico (ATB200-03 - PROPEL), que teve lugar em 62 centros de 24 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 125 doentes adultos com doença de Pompe de início tardio, que tinham recebido alglucosidase alfa há pelo menos 2 anos (n= 65), ou que não tinham recebido previamente tratamento (n= 20), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1 para receber cipaglucosidase alfa, na dose de 20 mg/Kg, por via intravenosa, em combinação com miglustato oral (n= 85); ou alglucosidase alfa, na dose de 20 mg/Kg, por via intravenosa, em combinação com placebo (n= 38), e avaliou a capacidade para a marcha avaliada pelo teste da marcha de 6 minutos, entre o basal e a semana 52, não mostrou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento.
- Em relação à capacidade para a marcha (6MWT), no grupo cipaglucosidase alfa, a distância percorrida no 6MWT foi de 357,9 metros no basal e 376,4 metros às 52 semanas (diferença 20,56 metros; min, max -3,75 a 43,50), e no grupo alglucosidase alfa, a distância percorrida no 6MWT foi de 350,9 metros no basal e 359,7 metros às 52 semanas (diferença 8,02 metros; min, max -55,6 a 127,0), com uma diferença média (quadrados mínimos) entre grupos de tratamento de 5,33 metros (IC95% -15,21 a 25,88; p= 0,304), não tendo atingido o limiar de significância estatística. Por este motivo, e devido ao controlo para multiplicidade, já não foi possível testar formalmente nenhuma das medidas de resultado secundárias. Na avaliação global, concluiu-se que o estudo não mostrou benefício adicional de cipaglucosidase alfa mais miglustato em

comparação com alglucosidase alfa, em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

- O perfil de segurança foi idêntico entre os grupos em comparação. Observaram-se eventos adversos em 81/85 doentes (95,3%) no grupo cipaglicosidase alfa e em 37/38 doentes (97,4%) no grupo alglucosidase alfa (risco relativo 0,979; IC95% 0,912 a 1,050; $p=0,549$). Observaram-se eventos adversos graves em 8/85 doentes (9,4%) no grupo cipaglicosidase alfa e em 1/38 doentes (2,6%) no grupo alglucosidase alfa (risco relativo 3,535; IC95% 0,458 a 27,28; $p=0,226$). Descontinuaram tratamento por eventos adversos 1/85 doentes (1,2%) no grupo cipaglicosidase alfa e 1/38 doentes (2,6%) no grupo alglucosidase alfa (risco relativo 0,447; IC95% 0,0287 a 6,961; $p=0,566$). Não se observaram mortes atribuídas a eventos adversos em nenhum dos grupos de tratamento.

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 Farmacoterapêutica. Cipaglicosidase alfa. INFARMED IP. 5 de maio de 2024
2. Clinical Study Report. Study ATB200-03. A phase 3, double-blind, randomized study to assess the efficacy and safety of intravenous ATB200 co-administered with oral AT2221 in adult subjects with late-onset Pompe disease compared with alglucosidase alfa/placebo. 17 May 2021