

The logo for CATES (Centro Colaborador do SUS) features the word "CATES" in a bold, white, sans-serif font. The letter "C" is stylized with a teal outline and a white fill, while the remaining letters "ATES" are solid white. The logo is set against a dark blue rectangular background.

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**NOTA TÉCNICA  
NT 05/2014**

**Alfa-*alglicosidase* no tratamento da Doença de Pompe**

*Alglucosidase alfa in Pompe's disease treatment*

*Alfa-glucosidasa para el tratamiento de la  
enfermidade de Pompe*

**Belo Horizonte - MG  
Julho - 2014**

**Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.ccates.org.br](http://www.ccates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**



**UFMG**

2014. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

*Informações:*

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

*Elaboração:*

Juliana de Oliveira Costa

CCATES/UFMG

Lívia Lovato Pires de Lemos

CCATES/UFMG

Augusto Afonso Guerra Júnior

CCATES/UFMG

## **NOTA TÉCNICA 05/2014**

*Epígrafe: realizar avaliação de eficácia e segurança do medicamento alfa-*glucosidase* no tratamento da doença de Pompe infantil e tardia, a fim de auxiliar na decisão judicial acerca de seu fornecimento pelo Sistema Único de Saúde.*

*Objective: evaluate the efficacy and safety of alpha-*glucosidase* in the treatment of infant an adult-onset Pompe's disease in order to assist in judicial decision concerning its provision by the National Health System.*

*Objetivo: evaluar la eficacia y la seguridad de alfa-*glucosidasa* en el tratamiento de la enfermedad de Pompe infantil y tardía para ayudar en la decisión judicial en respecto a su fornecimiento por el Sistema Nacional de Salud Brasileño.*

### **Situação – problema**

O medicamento composto pela enzima alfa-*glucosidase*, nome comercial Myozyme<sup>®</sup>, é utilizado para o tratamento de uma doença rara denominada doença de Pompe. Este medicamento não é disponibilizado atualmente pelo Sistema Único de Saúde. Foi solicitado ao CCATES que revisasse as evidências científicas sobre este medicamento no tratamento da doença de Pompe para auxiliar na decisão sobre seu fornecimento ou não pelo SUS.

### **Metodologia de Busca da Literatura**

Para a condução dessa Nota Técnica buscou-se estudos científicos publicados e indexados na base de dados eletrônica PUBMED. Adicionalmente, foram consultados a base de dados MICROMEDEX e o website da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), bem como os websites das associações de familiares e pacientes para a doença de Pompe.

### **Introdução**

A alfa-*glucosidase* é uma enzima humana que auxilia na metabolização do glicogênio dentro de uma organela celular chamada lisossomo. Essa enzima produzida pela técnica do DNA recombinante é utilizada na terapia de reposição enzimática na doença de Pompe, uma doença rara que também é conhecida como doença de armazenamento de glicogênio tipo II (MICROMEDEX, 2014), e que recebe o código E74.0 na décima versão da Classificação Internacional de Doenças.

A doença de Pompe é hereditária, autossômica recessiva, e ocorre em um indivíduo para cada 40.000 nascidos vivos na Holanda e na cidade de Nova Iorque (WANG, 2011). Os pacientes acometidos apresentam deficiência da produção da alfa-*glucosidase* o que leva ao acúmulo de glicogênio dentro dos lisossomos (GÜNGOR, 2013). Apesar de essa enzima ser responsável pela degradação do glicogênio intralisossômico, que

representa apenas uma pequena porcentagem (1-3%) do glicogênio celular total, sua deficiência resulta no acúmulo do glicogênio nos lisossomos dentro dos vários tipos de células e tecidos o que, eventualmente, resultará em danos celulares, afetando os músculos cardíacos e respiratórios, além dos músculos esqueléticos (voluntários) (WANG, 2011). A progressão da doença consiste na debilitação destes tecidos, falência dos órgãos e morte (KISHNANI, 2006).

De maneira geral a doença se manifesta clinicamente de duas formas: Doença de Pompe infantil e Doença de Pompe tardia, sendo que a gravidade da doença se relaciona inversamente à atividade residual da alfa-glicosidase ácida (KISHNANI, 2006). Na Tabela 1 estão sumarizadas as principais características das manifestações clínicas da doença de Pompe.

**Tabela 1:** Características das manifestações clínicas da Doença de Pompe

Características	Doença de Pompe Infantil	Doença de Pompe Tardia
Prevalência	1:138.000 nascimentos na Holanda 1:33.000 nascimentos em Taiwan	-
Início da doença	Geralmente aos três meses de idade	A qualquer momento durante o início da infância até a vida adulta
Atividade enzimática	Em geral <1% comparado aos controles	De 2 a 40% comparado aos controles e pode variar entre os tecidos avaliados.
Evolução da doença	Rápida. O depósito massivo de glicogênio no coração e nos músculos esqueléticos resulta em cardiomiopatia progressiva, fraqueza muscular generalizada e hipotonia <sup>1</sup> . Perda de movimentos espontâneos, enfraquecimento do diafragma e de outros músculos respiratórios prejudicam a função respiratória. Dificuldade de alimentação e perda de peso. Desenvolvimento motor atrasado ou ausente. Fraqueza muscular. Hepatomegalia moderada e em alguns casos macroglossia. Cardiomegalia, que pode resultar na obstrução do caminho do fluxo. Cardiomiopatia. Desenvolvimento mental preservado.	Forma clinicamente mais heterogênea, com maior variação na apresentação clínica e na progressão da doença. A forma juvenil tipicamente não apresenta envolvimento cardíaco grave. A forma que ocorre em adultos pode aparecer dos 20 aos 60 anos de idade e é caracterizada por progressão mais lenta da doença, envolvendo principalmente os músculos esqueléticos. Os sintomas estão relacionados à disfunção muscular esquelética progressiva. Como a fraqueza muscular piora, os doentes frequentemente passam a utilizar cadeiras de rodas e podem necessitar de ventilação assistida. A insuficiência respiratória é geralmente a causa de morbidade e mortalidade dessa forma da doença.
Desfecho da doença	A morte ocorre em geral dos 6 aos 9 meses de idade devido à falência cardiorrespiratória	A idade da morte varia dependendo da taxa de progressão da doença, grau de envolvimento dos músculos respiratórios e outras comorbidades.

Fonte: Elaborado por meio de consulta aos estudos de WANG (2011), KISHNANI (2006).

<sup>1</sup> aparência de “bebê de pano”

## Diagnóstico

O diagnóstico da doença de Pompe é dificultado pela raridade da doença e a natureza não específica das características fenotípicas que só em conjunto levam a suspeita de doença de Pompe. A confirmação do diagnóstico é tradicionalmente feito pela mensuração da atividade da enzima alfa-glicosidase ácida por meio de cultura de células<sup>2</sup> obtidas por biópsia. A biópsia de pele é considerada padrão-ouro, entretanto, seu resultado leva de quatro a seis semanas para ficar pronto, o que pode atrasar ainda mais o diagnóstico. A atividade da enzima pode variar de <1% a 40% nos portadores da doença quando comparado aos controles (KISHNANI et al., 2006).

No Brasil esse teste foi incluído na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS por meio da Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014, que aprovou a “Política de Atenção Integral às pessoas Com Doenças Raras no âmbito do SUS”. Essa política também incluiu na Tabela o aconselhamento genético, que é indicado às famílias com acometidos por doenças raras (BRASIL, 2014).

## Tratamento

Até recentemente, não havia nenhum tratamento específico para a doença de Pompe, além de cuidados de suporte. Dietas ricas em proteínas e medicamentos  $\beta$ -agonistas, como albuterol, têm sido utilizados por oferecer benefícios limitados em alguns indivíduos. Epinefrina e glucagon, que aumentam a quebra de glicogênio fora do lisossomo, também têm sido tentadas, sem benefício terapêutico. O transplante de medula óssea e o transplante de coração também não apresentaram benefícios nas poucas experiências existentes (KISHNANI et al., 2006).

## Terapia de Reposição Enzimática

A terapia de reposição enzimática (TRE) consiste no fornecimento de enzima àqueles pacientes com deficiência na sua produção. O medicamento cujo princípio ativo é a alfa-glicosidase ácida foi registrado sob o nome comercial de Myozyme® (Genzyme). Segundo o fabricante, ele é indicado para o uso prolongado, como TRE para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado da doença de Pompe. Na União Europeia e nos EUA ele foi registrado em 2006 (FDA; EMEA 2014), no Brasil essa aprovação ocorreu em 2007 (GENZYME, 2014).

Em 2010 o mesmo fabricante conseguiu aprovação nos EUA para a comercialização do medicamento Lumizyme®, com o mesmo princípio ativo, mesma concentração e mesma quantidade por frasco. Com o

---

<sup>2</sup> Fibroblastos, linfócitos, células mononucleares e linhagens de células linfoides

lançamento, a empresa passou a recomendar Myozyme® para a doença de Pompe infantil e Lumizyme® para a doença de aparecimento tardio (pacientes com oito anos de idade ou mais). Como a doença é mais grave na forma infantil, restringir o uso do Myozyme® para essa faixa etária foi uma estratégia adotada para garantir o fornecimento desse medicamento e superar a possibilidade de escassez devido à limitada capacidade de sua planta industrial (FDA, 2010). Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o Lumizyme® ainda não foi registrado no Brasil, e o Myozyme® permanece com indicação para doença de Pompe sem restrição de idade.

Segundo informações do fabricante, a alfa-glicosidase ácida exógena se liga aos receptores de manose-6-fosfato na superfície das células e é internalizada e transportada para os lisossomos. Nessa organela celular a enzima passa por clivagem proteolítica que resulta no aumento de sua atividade enzimática e lá exerce a atividade de clivagem do glicogênio. Cada frasco-ampola de Myozyme® 50 mg contém 52,5 mg de alfa-glicosidase, com uma dose extraível de 50 mg após reconstituição. A dose recomendada é de 20 mg/kg administrada a cada duas semanas como infusão intravenosa.

### Evidências científicas

- **Doença de Pompe na infância**

Kishnani et al. (2007) conduziram um ensaio clínico para avaliar a eficácia e a segurança da TRE na doença de Pompe infantil. Foram consideradas elegíveis crianças com sintomas documentados da doença, incluindo atividade fibroblástica da alfa-glicosidase na pele <1% do normal e cardiomiopatia hipertônica com até 26 semanas de idade. Além disso, os pacientes não podiam apresentar insuficiência respiratória, anomalia congênita importante ou doença intercorrente importante relacionada à doença de Pompe. Foram incluídos 18 pacientes, sendo nove tratados com 20 mg/Kg e nove com 40 mg/Kg de enzima. A inclusão de grupo placebo foi considerada antiética devido ao fato de a doença de Pompe infantil evoluir rapidamente para óbito e levando em conta que estudos anteriores observaram benefícios do uso da enzima. Dessa forma, o grupo controle histórico foi composto por 61 crianças gravemente doentes não tratadas com a enzima e nas quais foram aplicados os critérios de inclusão. O resultado principal era a proporção de pacientes vivos e sem ventilação invasiva aos 18 meses de idade. Os resultados estão representados no Quadro 1.

**Quadro 2:** Resultados obtidos no ensaio clínico de Kishnani et al. (2007) em 52 semanas

Eficácia	Segurança
<b>Vivos</b> 18/18 (100,0%) no grupo que recebeu a enzima 1/61 (1,6%) no grupo controle	11/18 pacientes que receberam a enzima apresentaram 164 reações à infusão de intensidade leve a moderada.
<b>Vivos e sem ventilação invasiva:</b> 13/18 (72,2%) no grupo que recebeu a enzima 0/61 no grupo controle	

- Doença de Pompe tardia

### Revisão Sistemática

Toscano e Schoser (2013) realizaram revisão sistemática que incluiu 21 artigos publicados sobre a eficácia e segurança da TRE para tratamento da doença de Pompe tardia e no total avaliaram 368 pacientes. Foram pesquisadas as bases de dados EMBASE e MEDLINE até janeiro de 2012 e incluídos ensaios clínicos, estudos observacionais e relatos de caso envolvendo pacientes com 2 anos de idade ou mais. Foi incluído apenas um ensaio clínico randomizado, conduzido por van der Ploeg et al. (2010), que foi descrito em detalhes adiante. A maioria dos indivíduos havia recebido o medicamento na dose de 20 mg/Kg. A duração dos estudos variou de <12 meses (4 estudos) a 36 meses (35 estudos). Os resultados obtidos foram apresentados no Quadro 2, no qual os resultados de efetividade foram separados de acordo com a porcentagem de pacientes que apresentou melhora (mais de 50% ou menos de 50% da amostra).

**Quadro 2:** Resultados obtidos na revisão sistemática de Toscano e Schoser (2013)

Efetividade	
Melhora em mais de 50% dos pacientes	Melhora em menos de 50% dos pacientes
<b>Creatinina sérica:</b> Redução no nível em 69,6% dos pacientes e estabilização em 10,9%.  <b>Distância percorrida no teste de caminhada de 6 min:</b> Aumento em 77,9% dos pacientes e estabilização em 8,2%. Entretanto não houve correlação entre continuidade do tratamento e melhora progressiva, e os autores sugerem que o tratamento não é eficaz para pacientes que pioram entre 12 e 23 meses de TRE.  <b>Disfunção respiratória:</b> Melhora em 51,6% dos pacientes e estabilização em 13,7%. Entretanto não houve correlação entre continuidade do tratamento e melhora progressiva.  <b>Ventilação respiratória:</b> Melhora em 59,1% dos pacientes e estabilização em 36,4%. Para pacientes que estavam recebendo ventilação invasiva apenas 38,5% dos pacientes apresentaram melhora.	<b>Deambulação:</b> Melhora em 6,1% dos pacientes.  <b>Qualidade de vida:</b> Apenas 8,3% (10) dos pacientes reportaram melhora global avaliada pelo escore EuroQuol. Melhora no componente físico e mental ocorreu em 23,1% (13 pacientes). Dados para demais componentes estavam disponíveis para menos de 10 pacientes.

### Segurança

Eventos adversos relatados em 12,5% dos pacientes e apresentaram intensidade leve à moderada.  
Reação anafilática ocorreu em três pacientes (de 121).  
De 121 pacientes que desenvolveram anticorpos anti-enzima apenas 1 teve que descontinuar a TRE.

Os autores da revisão sistemática concluíram que a TRE é efetiva e segura, já que 2/3 dos pacientes apresentaram melhora ou estabilização do quadro para a maioria dos desfechos avaliados. Porém, esta revisão apresentou limitações importantes, tal qual o financiamento pelo fabricante do produto (Genzyme®) e a forma de classificação/apresentação dos desfechos, que não permite visualizar claramente se houve melhora clínica significativa. Por exemplo, a revisão relata que houve aumento de 78% na distância percorrida no teste de caminhada, porém não apresenta o resultado de teste estatístico e nem a sua significância na prática clínica (e.g. o quanto é relevante clinicamente aumentar a caminhada de 3 para 5,4 metros). Outro fator importante é que a TRE parece ter efeito nos primeiros dois anos de seu uso, e diversos pacientes apresentam deterioração do quadro após este período. Ainda há o desenvolvimento dos anticorpos contra a enzima, cujos efeitos sobre a efetividade do medicamento ainda precisam ser mais bem elucidados.

### Ensaio clínico

O único ensaio clínico randomizado encontrado sobre a TRE na doença de Pompe tardia foi realizado por van der Ploeg et al. (2010). Este ensaio duplo-cego foi desenhado em parceria com a Genzyme. Os pacientes arrolados deveriam apresentar oito anos de idade ou mais, não utilizar aparelho de ventilação, ser capazes que caminhar 40 m no teste de caminhada de 6 min (podendo ter auxílio de aparelhos), e apresentar Capacidade Vital Forçada predita de 30 a 80% em pé, com queda de volume postural de 10% ou mais. Foram acompanhados 90 indivíduos, 60 utilizaram alfa-alglicosidade na dose de 20 mg/Kg e 30 placebo. No início do estudo os autores relataram que pacientes do grupo alfa-alglicosidade eram mais velhos que os pacientes do grupo placebo ( $45,3 \pm 12,4$  vs.  $42,6 \pm 11,6$ ) e menos utilizaram equipamento para auxiliar na deambulação (38% vs. 53%), entretanto nenhuma dessas diferenças foi estatisticamente significante. Os pacientes do grupo eram mais novos que os pacientes do grupo que utilizou alfa-alglicosidade quando do diagnóstico ( $30,3 \pm 12,3$  vs.  $23,9 \pm 11,0$ ) Os resultados após 78 semanas foram apresentados no quadro 3.



**Quadro 3:** Resultados obtidos pelo ensaio clínico randomizado de van der Ploeg et al. (2010)

Favoráveis	Sem diferença
Distância percorrida no teste de caminhada de 6 min	Teste quantitativo dos músculos (perna e braço)
Capacidade vital forçada predita	Pressão inspiratória máxima
Pressão expiratória máxima	Componente físico sumarizado do teste de qualidade de vida SF-36.
	Frequência de eventos adversos de intensidade leve à moderada:
	Reação anafilática, reação alérgica e reação à infusão, envolvendo urticaria, hiperidrose, desconforto no peito, vômitos e aumento da pressão arterial ocorreram em 5 a 8% dos pacientes do grupo GGA. Três pacientes apresentaram reação anafilática.

Os autores consideraram os resultados favoráveis ao uso da TRE, entretanto os consideraram modestos, ainda os autores afirmaram que pacientes que desenvolvem anticorpos anti-enzima deverão ser acompanhados de perto para que o efeito desses anticorpos seja mais bem entendido (59 pacientes do grupo alfa-*glucosidase* desenvolveram anticorpos anti-enzima, entretanto nenhum desenvolveu anticorpo que inibisse a atividade enzimática).

### Estudo observacional

Güngör et al. (2013) conduziram um estudo observacional multicêntrico que incluiu 283 pacientes com doença de Pompe tardia para avaliar a influência da TRE na sobrevida. Para participarem do estudo os pacientes deveriam apresentar 18 anos de idade ou mais no início do acompanhamento. 204 pacientes utilizaram a TRE durante algum período do acompanhamento - durante o período em que não utilizaram, esses pacientes foram considerados como controles. Os grupos de pacientes que nunca utilizaram TRE e que utilizaram a terapia foram similares com relação ao sexo, a idade quanto do diagnóstico, duração e gravidade da doença, indicada pelo uso de suporte respiratório e cadeira de rodas. Durante o período de acompanhamento (mediana de 6 anos, amplitude de 0,04 a 9 anos), 46 pacientes morreram, sendo 28 não tratados e 18 tratados. Do total de mortes, 21 foram relacionadas à doença de Pompe. Os autores observaram que os pacientes que utilizaram TRE apresentaram 59% menos chance de morrer que pacientes que não utilizaram a terapia num horizonte de 1676 pessoa-anos. Em uma análise “ad hoc” os pesquisadores afirmam que oito anos de tratamento de reposição enzimática resultariam em um ano de vida ganho.

## Custo

Na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) está registrada uma única apresentação do princípio ativo alfa-*glucosidase* (1254300200010) na forma de pó liofilizado 50 mg de nome comercial MYOZYME®. O preço fábrica da apresentação com 0% de ICMS registrada na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) é de R\$ 1.222,62. A Tabela 2 apresenta o custo do tratamento mensal e anual do tratamento considerando a dose de 20mg/kg a cada 2 semanas em um indivíduos diagnosticados no primeiro ano de vida ou na fase adulta.

**Tabela 2:** Custo do tratamento com alfa-*glucosidase* para as formas infantil e adulta da doença de Pompe

	Peso <sup>3</sup> (Kg)	Número de frascos/mês	Custo mensal <sup>4</sup> (R\$)	Custo anual (R\$)
Fase infantil (12 meses)	10	8	9.780,96	117.371,52
Fase adulta	70	56	68.466,72	821.600,64

## Discussão e conclusão

A doença de Pompe é uma doença rara cujo único tratamento específico disponível atualmente é a terapia de reposição enzimática. As evidências científicas sobre a reposição alfa-*glucosidase* são escassas e utilizam placebo como comparador, já que não há alternativa terapêutica para tratar estes pacientes. Ressalta-se que para doenças raras, tal qual a doença de Pompe, a produção de evidências científicas mais robustas é dificultada tanto pelo baixo número de pacientes acometidos como pelas questões éticas relacionadas ao tratamento comparador. Essas e outras limitações dificultam a condução e a interpretação dos resultados de estudos de custo-efetividade, geralmente empregados para avaliação de incorporação pelo Sistema Único de Saúde.

Internacionalmente, as políticas para tratamento de doenças raras têm indicado a adoção de critérios menos rígidos para a incorporação dos medicamentos, considerando as incertezas do tratamento em populações muitas vezes heterogêneas. Na França, por exemplo, de 25 solicitações para incorporação apenas 13 incluíram um ensaio clínico randomizado (ISKROV, 2014). Entretanto, as políticas e as medidas para o cuidado destes pacientes variam entre os países e envolvem desde a publicação de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, a facilitação para registro dos medicamentos, o incentivo à pesquisa e desenvolvimento, a garantia de exclusividade de mercado por determinado período, dentre outras (INTERFARMA, 2013).

<sup>3</sup> Peso médio para uma criança de 12 meses e para indivíduo adulto

<sup>4</sup> Preços obtidos em consulta realizada à página da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA /Secretaria Executiva – CMED. Lista de Preços de Medicamentos – Preços de Medicamentos - Preço Fábrica e Preço Máximo ao Consumidor. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/bs> (Atualizada em 21/07/2014).

A terapia de reposição enzimática não representa a cura da doença, entretanto o estudo incluído nesta Nota Técnica demonstrou ganho de sobrevida com o uso da terapia para pacientes que apresentam a forma infantil da doença de Pompe. Considerando que não há opção de tratamento, sugere-se que os pacientes que recebam a alfa-*glucosidase* sejam monitorados pelos prescritores e pela equipe multiprofissional dos centros de referências para doenças raras para verificar a evolução dos casos e decidir sobre a manutenção ou suspensão do tratamento. Inclusive, as informações destes pacientes e as respostas obtidas poderiam constituir um banco de dados nacional para avaliação da efetividade deste medicamento e para auxiliar na decisão sobre a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Já com relação à doença de Pompe tardia, a terapia de reposição enzimática parece não aumentar a sobrevida dos pacientes de forma significativa. O único estudo incluído na Nota Técnica que avaliou a sobrevida mostrou que em até nove anos de acompanhamento os pacientes tratados têm uma chance 59% menor de morrer. Em uma análise posterior os autores afirmaram que seriam necessários oito anos em terapia de reposição enzimática para se obter um ano a mais de vida. Segundo a estimativa de gastos apresentada nessa Nota Técnica, oito anos de terapia corresponderiam a um custo de mais de R\$6.5 milhões por paciente. Já na revisão sistemática incluída foi demonstrado não haver benefício do uso desta terapia em longo prazo. A terapia de reposição enzimática parece ter menos efeito no grupo de pacientes com doença de Pompe tardia que em pacientes portadores da forma infantil e acarreta alto custo de tratamento. Dessa forma, são necessários mais estudos e informações para auxiliar na formulação de recomendações sobre seu uso nos pacientes com a forma tardia da doença.

## Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta de medicamentos. MYOZYMW®. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em 18/07/2014.

MICROMEDEX® Healthcare Series [base de dados na Internet]. DRUGDEX® Evaluations. Alfacglucosidase. Disponível em: <https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/CS/15580E/PFActionId/pf.HomePage/ssl/true>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 12 fev 2014. Seção 1, p. 44-54

BULÁRIO ELETRÔNICO. Agência Nacional Vigilância Sanitária. MYOZYME. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA Approves New Treatment for Late-Onset Pompe Disease. Acessado em: 22/07/2014. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm213282.htm>

GENZYME. Destaques da nossa trajetória no Brasil. Acessado em: 24/07/2014. Disponível em : [http://www.genzyme.com.br/corp/brgenz/br\\_p\\_ci\\_brgenz.asp](http://www.genzyme.com.br/corp/brgenz/br_p_ci_brgenz.asp)

INTERFARMA. Doenças Raras: Contribuições para uma Política Nacional. **Edições Especiais de Saúde**. São Paulo. Volume 5, 2013.

ISKROV, GEORGI; STEFANOV, RUMEN. Post-marketing access to orphan drugs: a critical analysis of health technology assessment and reimbursement decision-making considerations. **Orphan Drugs: Research & Reviews**, v. 4, 2014.

KISHNANI, Priya S. et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. **Genetics in Medicine**, v. 8, n. 5, p. 267-288, 2006.

KISHNANI, P. S. et al. Recombinant human acid  $\alpha$ -glucosidase Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. **Neurology**, v. 68, n. 2, p. 99-109, 2007.

TOSCANO, Antonio; SCHOSER, Benedikt. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. **Journal of neurology**, v. 260, n. 4, p. 951-959, 2013.

VAN DER PLOEG et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. **N Engl J Med** 362:1396–1406, 2010

GÜNGÖR, Deniz et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. **Orphanet J Rare Dis**, v. 8, n. 1, p. 49, 2013.

WANG RY, BODAMER OA, WATSON MS, WILCOX WR; ACMG Work Group on Diagnostic Confirmation of Lysosomal Storage Diseases. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. **Genet Med**. May;13(5):457-84. 2011.