

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE  
SOBRE TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA  
PARA DOENÇA DE POMPE**

ALÍCIA DORNELES DORNELLES

Porto Alegre

2022

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE  
SOBRE TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA  
PARA DOENÇA DE POMPE**

ALÍCIA DORNELES DORNELLES

**Orientadora: Profa. Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz**

Coorientador: Dr. Haliton Alves de Oliveira Junior

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Porto Alegre

2022

### CIP - Catalogação na Publicação

Dornelles, Alicia Dorneles  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE SOBRE TERAPIA DE  
REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA PARA DOENÇA DE POMPE / Alicia  
Dorneles Dornelles. -- 2022.

127 f.

Orientadora: Ida Vanessa Doederlein Schwartz.

Coorientador: Haliton Alves de Oliveira Junior.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2022.

1. Terapia de Reposição Enzimática. 2. Doenças  
lisossômicas. 3. Doença de Depósito de Glicogênio Tipo  
II. 4. Revisão sistemática. 5. Erros inatos do  
metabolismo. I. Schwartz, Ida Vanessa Doederlein,  
orient. II. de Oliveira Junior, Haliton Alves,  
coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## DEDICATÓRIA

Aos meus avós,  
que já partiram, pelo amor, incentivo e pela proteção, de onde estiverem.

## AGRADECIMENTOS

A minha orientadora Profa. Ida Vanessa Doederlein Schwartz, quem tenho como exemplo de dedicação e perseverança. Obrigada pela confiança, compreensão, oportunidades proporcionadas, dedicação e acima de tudo, pela amizade e pelas contribuições que me fazem ser melhor a cada dia.

Ao meu coorientador Dr. Haliton Alves de Oliveira Junior, por toda a ajuda para que esse trabalho se realizasse, pela disponibilidade e apoio essenciais.

Aos meus pais e irmãos, pela torcida, compreensão, carinho e incentivo. A minha mãe, em especial, por ser meu maior exemplo na vida acadêmica.

Aos meus dindos, por serem meu porto seguro em todos os momentos da vida.

Ao meu namorado Francisco por seu apoio e incentivo sempre presentes, mas também por ser alento e conforto nos momentos difíceis.

Aos meus amigos pela compreensão, incentivo e por todos os momentos de alegria, necessários para passar por esse desafio.

Aos colegas da Emergência do Hospital Moinhos de Vento, por tornarem essa profissão mais divertida e bonita e por me apoiarem, especialmente no final desta etapa.

Aos colegas do Grupo de Avaliação em Tecnologias em Saúde, em especial À Tássia, Fernanda, Bruna e Bibiana, pela amizade, ajuda e disponibilidade em todos os momentos. À querida Ana Paula, que trabalhou comigo em todas as etapas, sem ti não teria conseguido.

A todos os pacientes e familiares, razão maior do nosso estudo, meus sinceros agradecimentos.

Ao Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela oportunidade.

Ao Fundo de Incentivo a Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), pelo suporte financeiro.

À UFRGS, pelo conhecimento proporcionado, especialmente ao Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

## RESUMO

**Base teórica:** A Doença de Pompe (DP) (ou glicogenose tipo II) é uma glicogenose muscular, causada pela atividade deficiente da alfa glicosidase ácida que leva ao acúmulo de glicogênio dentro dos lisossomos e do citoplasma das células da musculatura lisa, esquelética e cardíaca, danificando o funcionamento celular e destruindo as células, com acometimento neuromuscular progressivo. A prevenção das manifestações clínicas e o tratamento das manifestações já estabelecidas são realizados com a terapia de reposição enzimática (TRE) com maltase ácida recombinante humana (alfa-*alglicosidase*).

**Objetivo:** Avaliar eficácia e segurança da TRE endovenosa com alfa-*alglicosidase* para DP.

**Métodos:** Revisão sistemática da literatura com buscas conduzidas nas bases: *Clinical Trials*, MEDLINE / PubMed, EMBASE e Cochrane Library. A pesquisa foi limitada aos ensaios clínicos publicados até 30 de maio de 2021 para DP Tardia (DPT) (artigo já publicado) e até 25 de abril de 2022 para DP Precoce (DPP). Para a avaliação de eficácia da TRE considerou-se elegíveis: ensaios clínicos randomizados (ECR) comparando alfa-*alglicosidase* a placebo/história natural da doença. Estudos de intervenção não randomizados poderiam ser considerados na ausência de ECR elegíveis. A revisão sistemática considerou as recomendações do Handbook da Cochrane, e o relato seguiu o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Desfechos primários para DPP foram qualidade de vida (QV), sobrevida, tempo para início de ventilação (TSV), deglutição, segurança, massa de ventrículo esquerdo (VE), função miocárdica [medida por fração de ejeção (FE)], atraso de marcos do desenvolvimento e hipotonia; para DPT: QV, capacidade funcional, sobrevida, horas em ventilação (TOV), força em membros superiores, qualidade do sono e deglutição. Quando aplicável, para cada desfecho, meta-análises para a comparação por pares foram realizadas, considerando o padrão de heterogeneidade presente e utilizando medidas sumárias apropriadas. A certeza da evidência para cada desfecho foi avaliada pelo *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

**Resultado:** Dos 1.722 artigos identificados, 37 foram incluídos (15 artigos avaliavam os desfechos para DPP e 22 para DPT). Os estudos eram heterogêneos e com muito baixa certeza de evidência para a maioria dos resultados. Com relação à DPP, TRE com alfa-amilase apresentou melhora significativa para: massa de VE [média de variação de 131,3 g/m<sup>2</sup> (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 81,02 a 181,59)], TSV [HR 0,21 (IC95% 0,12 a 0,36)] e sobrevivência [HR 0,10 (IC95% 0,05 a 0,19)]. Com relação à DPT, TRE com alfa-amilase apresentou melhora significativa para: distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) [média de variação de 35,7m (IC95% 7,78 a 63,75)], domínio físico da QV por SF-36 [média de variação de 1,96 (IC95% 0,33 a 3,59)] e TOV [média de variação de -2,64 h (IC95% -5,28 a 0,00)]. Os eventos adversos (EAs) após TRE foram leves na maioria dos casos para DPP e DPT.

**Conclusão:** Nossos dados sugerem que TRE com alfa-amilase potencialmente melhora massa de VE, TSV e sobrevida em pacientes com DPP, e melhora TC6M, QV física e TOV em pacientes com DPT, sendo segura em ambas as formas da doença.

**Palavras-chave:** Terapia de Reposição Enzimática, Doença de Depósito de Glicogênio Tipo II, revisão sistemática, metanálise, erros inatos do metabolismo, doenças lisossômicas.

## ABSTRACT

**Theoretical basis:** Pompe disease (PD) (or type II glycogenosis) is a muscle glycogenosis, caused by deficient activity of acid alpha glucosidase that leads to the accumulation of glycogen within lysosomes and cytoplasm of smooth, skeletal and cardiac muscle cells, damaging cellular functioning and destroying cells, with progressive neuromuscular involvement. Prevention of clinical manifestations and treatment of established manifestations are performed with enzyme replacement therapy (ERT) with human recombinant acid maltase (alglucosidase alfa).

**Objective:** To evaluate the efficacy and safety of intravenous ERT with alglucosidase alfa for PD.

**Methods:** Systematic literature review with searches conducted in the following databases: Clinical Trials, MEDLINE / PubMed, EMBASE and Cochrane Library. The search was limited to clinical trials published up to 30 May 2021 for Late PD (LOPD) (article already published) and up to 25 April 2022 for Early PD (EOPD). For the evaluation of the effectiveness of ERT the following were considered eligible: randomized controlled trials (RCTs) comparing alglucosidase alfa to placebo/natural history of the disease. Nonrandomized intervention studies could be considered in the absence of eligible RCTs. The systematic review considered the recommendations of the Cochrane Handbook, and the report followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Primary outcomes for EOPD were quality of life (QOL), survival, time to ventilation (TSV), swallowing, safety, left ventricular (LV) mass, myocardial function [measured by LV ejection fraction (EF)], delayed developmental milestones, and hypotonia; for LOPD: QOL, functional capacity, survival, hours on ventilation (TOV), strength in upper limbs, quality of sleep and swallowing. When applicable, for each outcome, meta-analyses for pairwise comparison were performed, considering the pattern of heterogeneity present and using appropriate summary measures. The certainty of evidence for each outcome was assessed by the Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).



**Result:** Of the 1,722 articles identified, 37 were included (15 articles evaluated outcomes for DPP and 22 for DPT). The studies were heterogeneous and with very low certainty of evidence for most outcomes. Regarding EOPD, ERT with alglucosidase alfa showed significant improvement for: LV mass [mean change 131.3 g/m<sup>2</sup> (95% confidence interval [CI] 81.02 to 181.59)], TSV [HR 0.21 (95% CI 0.12 to 0.36)] and survival [HR 0.10 (95% CI 0.05 to 0.19)]. Regarding LOPD, ERT with alglucosidase alfa showed significant improvement for: distance covered in the 6-minute walk test (6MWT) [mean variation of 35.7m (95% CI 7.78 to 63.75)], physical domain of QOL by SF-36 [mean change 1.96 (95% CI 0.33 to 3.59)] and TOV [mean change -2.64 h (95% CI -5.28 to 0.00)]. Adverse events (AEs) after ERT were mild in most cases for EOPD and LOPD.

**Conclusion:** Our data suggest that ERT with alglucosidase alfa potentially improves LV mass, TSV and survival in patients with EOPD, and potentially improves 6MWT, physical QOL and TOV in patients with LOPD, being safe in both forms of the disease.

**Keywords:** enzyme replacement therapy, Pompe Disease, Glycogen Storage Disease Type II, systematic review, meta-analysis, inborn errors of metabolism, lysosomal storage diseases.

## LISTA DE FIGURAS

### CORPO DA DISSERTAÇÃO

**Figura 1.** Formas clínicas e seus sintomas na Doença de Pompe.....30

**Figura 2.** Marco conceitual da fisiopatologia da DP e seu tratamento.....36

### ARTIGO EM INGLÊS 1

**Figure 1.** PRISMA flow diagram of search results.....58

**Figure 2.** Evaluation of the left ventricular mass of patients with early-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa.....58

**Figure 3.** Evaluation of the time free of ventilation of patients with early-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa.....59

**Figure 4.** Evaluation of survival time of patients with early-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa.....59

**Figure 5.** Risk of bias of included studies evaluated through the ROBIN-I tool.....60

### ARTIGO EM INGLÊS 2

**Figure 1.** PRISMA flow diagram of search results.....82

**Figure 2.** Evaluation of forced vital capacity (% of predicted) in upright position in patients with late-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa.....85

**Figure 3.** Evaluation of 6-min walking test performance (distance walked in meters) in patients with late-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa.....86

**Figure 4.** Evaluation of handheld dynamometry in patients with late-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa.....87

<b>Figure 5.</b> Evaluation of the Quick Motor Function Test in patients with late-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa.....	87
<b>Figure 6.</b> Evaluation of the quality of life of patients with late-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa.....	88
<b>Figure 7.</b> Evaluation of the time on ventilation of patients with late-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa.....	89
<b>Figure 8.</b> Risk of bias of included studies evaluated through the ROBIN-I tool.....	92

## LISTA DE TABELAS

### CORPO DA DISSERTAÇÃO

**Tabela 1.** Incidência da Doença de Pompe em diferentes populações.....30

**Tabela 2.** Pergunta estruturada para elaboração da revisão sistemática.....40

### ARTIGO EM INGLÊS 1

**Table 1.** Outcomes of interest defined *a priori* and studies that met the inclusion criteria.....60

**Table 2.** Included studies and their characteristics.....62

### MATERIAL SUPLEMENTAR DO ARTIGO EM INGLÊS 1

**Table S1.** Search strategy for evidence in databases.....66

**Table S2.** Evaluation of the effect of Enzyme Replacement Therapy in left ventricular mass associated with Early Onset Pompe Disease.....66

**Table S3.** Evaluation of the effect of Enzyme Replacement Therapy on myocardial function in patients with early Pompe Disease.....70

**Table S4.** Evaluation of Time to Start Ventilatory Support in patients with early Pompe Disease.....70

**Table S5.** Evaluation of the effect of Enzyme Replacement Therapy for early Pompe disease on psychomotor development using the MDI scale in early PD.....72

**Table S6.** Safety assessment of Enzyme Replacement Therapy for patients with Early Onset Pompe Disease.....72

**Table S7.** GRADEpro Certainty assessment .....74

## ARTIGO EM INGLÊS 2

<b>Table 1.</b> Database search queries.....	80
<b>Table 2.</b> Outcomes of interest defined a priori and studies that met the inclusion criteria.....	82
<b>Table 3.</b> Included studies and their characteristics.....	83
<b>Table 4.</b> Summary estimates for incidence of safety outcomes of enzyme replacement therapy for patients with late-onset Pompe disease.....	90
<b>Table 5.</b> Antibody titers for patients with late-onset Pompe disease receiving enzyme replacement therapy, reduction in response to treatment, and incidence of AEs.....	91

## MATERIAL SUPLEMENTAR ARTIGO EM INGLÊS 2

<b>Table S1.</b> Evaluation of the effect of enzyme replacement therapy on forced vital capacity in late-onset Pompe disease.....	100
<b>Table S2.</b> GRADEpro of forced vital capacity outcome.....	100
<b>Table S3.</b> Evaluation of the effect of enzyme replacement therapy on 6-minute walking test in late-onset Pompe disease.....	100
<b>Table S4.</b> GRADEpro of 6-minute walking test outcome.....	100
<b>Table S5.</b> Evaluation of the effect of enzyme replacement therapy on Walton & Gardner-Medwin scale scores in late-onset Pompe disease.....	101
<b>Table S6.</b> GRADEpro of Walton & Gardner-Medwin Scale outcome.....	102
<b>Table S7.</b> Evaluation of the effect of enzyme replacement therapy on upper limb strength in late-onset Pompe disease.....	102
<b>Table S8.</b> GRADEpro of upper limb strength outcome (assessed with QMFT and HHD).....	103

<b>Table S9.</b> Evaluation of the effect of enzyme replacement therapy on quality of life in late-onset Pompe disease.....	104
<b>Table S10.</b> GRADEpro of quality of life outcome (assessed with SF-36).....	104
<b>Table S11.</b> Evaluation of the effect of enzyme replacement therapy on time on ventilation in late-onset Pompe disease.....	105
<b>Table S12.</b> GRADEpro of time on ventilation.....	105
<b>Table S13.</b> Safety assessment of enzyme replacement therapy for patients with late-onset Pompe disease.....	106
<b>Table S14.</b> GRADEpro of safety outcomes.....	107
<b>Table S15.</b> GRADEpro of mortality.....	107

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADNPM: Atraso no Desenvolvimento Neuropsicomotor

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATS: Avaliação em Tecnologias em Saúde

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

CVF: Capacidade Vital Forçada

CRIM: *Cross-reactive Immunologic Material*

DL: Doenças Lisossômicas

DP: Doença de Pompe

DPP: Doença de Pompe Precoce

DPT: Doença de Pompe Tardia

DNA: Ácido desoxirribonucleico

EA ou AE: Efeito Adverso

ECR ou RCT: Ensaio Clínico Randomizado

EIM: Erros Inatos do Metabolismo

EMA: *European Medicines Agency*

EOPD: *Early-Onset Pompe Disease*

FDA: *Food and Drug Administration*

FIPE-HCPA: Fundo de Incentivo a Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

GAA: alfa glicosidase ácida

GPPG: Grupo de Pesquisa e Pós-graduação

GRADE: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IC: Intervalo de Confiança

IV: intravenoso

LOPD: *Late-Onset Pompe Disease*

LREIM-HCPA: Laboratório de Referência para Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

M6P: manose-6-fosfato

MBE: Medicina Baseada em Evidências

MS: Ministério da Saúde

PCDT: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PICO: Pacientes, Intervenção, Controle, Desfecho (*Outcome*)

PNGTS: Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

QV: Qualidade de Vida

RCT: *Randomized Controlled Trial*

RN: recém-nascidos vivos

SUS: Sistema Único de Saúde

TC6M: Teste de Caminhada de 6 Minutos

TOV: Horas em ventilação

TRE ou ERT: Terapia de Reposição Enzimática

TSV: Tempo para Início de Ventilação



UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

WGMS: Walton and Gardner-Medwin Scale

# Sumário

Sumário .....	18
1 INTRODUÇÃO .....	21
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	23
2.1 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE .....	23
2.1.1 Avaliação de Tecnologias de Saúde no Brasil .....	24
2.1.2 Avaliação de Tecnologias de Saúde para Doenças Raras .....	25
2.2 ERROS INATOS DO METABOLISMO .....	26
2.3 DOENÇAS LISSÔMICAS .....	27
2.4 DOENÇA DE POMPE.....	27
2.4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	27
2.4.2 Tratamento não- específico recomendado.....	33
2.4.3 Terapia de Reposição Enzimática .....	33
3. MARCO CONCEITUAL.....	36
4 JUSTIFICATIVA.....	37
5 OBJETIVOS .....	39
5.1 OBJETIVO GERAL .....	39
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	39
6 METODOLOGIA .....	40
6.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	40
6.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....	41
6.3 ANÁLISE DOS DESFECHOS E META-ANÁLISE.....	42
7 RESULTADOS.....	43
7.1. ARTIGO EM INGLÊS 1.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
1.Introduction .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
2. Methodology .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
3. Results .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>

7.2. ARTIGO EM INGLÊS 2.....	44
1. Introduction.....	45
2. Methodology.....	45
2.1. Information Sources and Search Strategy.....	46
2.2. Eligibility Criteria and Study Selection.....	46
2.3. Data Collection.....	46
2.4. Statistical Analysis.....	46
2.5. Evaluation of the Quality of Included Studies.....	47
3. Results.....	47
3.1. Characteristics of Included Studies.....	48
3.2. Assessment of Functional Capacity.....	50
3.2.1. Forced Vital Capacity.....	50
3.2.2. Six-Minute Walking Test.....	51
3.2.3. Walton and Gardner-Medwin Scale (WGMS).....	52
3.3. Upper-Limb Strength.....	52
3.4. Quality of Life.....	53
3.5. Time on Ventilation.....	54
3.6. Safety.....	55
3.6.1. Adverse Events.....	55
3.6.2. Mortality.....	56
3.6.3. Anti-Aglucosidase Alfa Antibodies.....	56
3.7. Risk of Bias and Quality of Included Studies.....	57
3.8. Certainty of Evidence by Outcomes.....	58
4. Discussion.....	58
References.....	62
8 DISCUSSÃO.....	75
9 CONCLUSÕES.....	77
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	79
11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO CORPO DA TESE.....	80

12 ANEXOS.....	86
12.1 Aprovação GPPG/HCPA .....	86
12.2 Produção diretamente relacionada à Tese .....	87
12.3 Produção não associada ao doutorado.....	90

## 1 INTRODUÇÃO

Este trabalho foi desenhado como parte dos estudos de Avaliação em Tecnologias em Saúde (ATS) para analisar a eficácia e segurança da terapia de reposição enzimática (TRE) para Doença de Pompe (DP), a alfa-*glucosidase*. A DP é uma glicogenose muscular não associada à ocorrência de hipoglicemia, de herança autossômica recessiva, causada pela atividade deficiente da alfa *glucosidase* ácida (sinônimo: maltase ácida; EC 3.2.1.20), enzima lisossômica que libera glicose a partir do glicogênio, conforme a demanda de energia celular, com amplo espectro clínico e envolvimento multissistêmico. A TRE intravenosa (IV) com alfa-*glucosidase* é atualmente aprovada para o tratamento destes pacientes em diferentes conjuntos clínicos. (BEMBI; CERINI; DANESINO; DONATI *et al.*, 2008; GEEL; MCLAUGHLIN; DE LEIJ; RUITERS *et al.*, 2007; LEVINE; KISHNANI; CHEN; HERLONG *et al.*, 2008; LLERENA; HOROVITZ; MARIE; PORTA *et al.*, 2009; SLONIM; BULONE; GOLDBERG; MINIKES *et al.*, 2007; WINCHESTER; BALI; BODAMER; CAILLAUD *et al.*, 2008)

As doenças genéticas ainda são importante causa de mortalidade infantil no Brasil, e um dos motivos é o fato de muitas delas serem subdiagnosticadas. Existe uma tendência recente para a elevação da taxa de diagnóstico e entre as razões para isso estão o aumento da busca espontânea por diagnóstico, o aumento da busca de diagnóstico estimulado pela indústria farmacêutica ou, ainda, a maior acurácia dos testes diagnósticos. Muitas doenças genéticas ainda não possuem tratamento com eficácia e segurança comprovadas, especialmente a longo prazo. Quando ele existe, o custo dos medicamentos costuma ser elevado, sem que a maioria dos tratamentos disponíveis tenha sido avaliada em relação a aspectos de custo-efetividade, em decorrência, entre outros, da falta de dados sobre a história natural da doença, da falta de estímulo a este tipo de pesquisa e da falta de ensaios clínicos adequados. (MOHAMMADSHAHI; OLYAEEMANESH; EHSANI-CHIMEH; MOBINIZADEH *et al.*, 2022)

Há uma tendência internacional para o desenvolvimento de novos fármacos para doenças genéticas e, portanto, para o aumento do número de doenças genéticas consideradas tratáveis. Paralelamente a isso, existe interesse da indústria farmacêutica para a entrada de novos fármacos no Brasil, evidenciando a necessidade de

incorporação de medicamentos apenas com eficácia e segurança comprovadas, de acordo com as exigências atuais do Ministério da Saúde (MS) para incorporação de novas tecnologias em saúde.

A alfa-*alglicosidase* possui registro na ANVISA e está incluída na lista de medicamentos do componente especializado de assistência farmacêutica brasileira. (MINISTÉRIO DA SAÚDE; CIÊNCIA; ESTRATÉGICOS, 2022) Desde 2020, existe uma diretriz clínica e protocolos terapêuticos balizadas pelo MS para orientação e monitorização deste tratamento (CONITEC, 2020), porém, não inclui pacientes com DPT para receber TRE. Além disso, já há opção terapêutica específica à alfa-*alglicosidase* no Brasil, aprovada na ANVISA.

Assim sendo, o impacto do tratamento com alfa-*alglicosidase* nos principais desfechos clínicos e laboratoriais precisa ser melhor avaliado, fornecendo as evidências necessárias para auxílio na tomada de decisão sobre o uso, cobertura ou incorporação da TRE, subsidiando não apenas o Sistema Único de Saúde (SUS) como a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Portanto, o presente estudo visa à avaliação de eficácia e segurança da alfa-*alglicosidase* na DP, como tecnologia de saúde, por meio da realização de revisão sistemática e meta-análise.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE**

A ATS é uma vertente originada na Medicina Baseada em Evidência (SACKETT; ROSENBERG; GRAY; HAYNES *et al.*, 1996) e envolve a avaliação de forma sistemática de todas as tecnologias da área de saúde. Sua proposta central é proporcionar, por meio de informações objetivas, os subsídios adequados para o estabelecimento de políticas na área de saúde e para a tomada de decisão pelos gestores do sistema de saúde, inclusive sobre a incorporação de novas tecnologias da área. Tecnologia de saúde inclui uma gama variada de procedimentos, equipamentos e drogas que são aplicados na manutenção, promoção e restauração da saúde, em quaisquer níveis dos setores da saúde (GOODMAN, 2014; PEDDECOR, 1980).

A ATS é o processo contínuo de análise e síntese dos efeitos para a saúde e das consequências econômicas e sociais do emprego das tecnologias, com foco nos seguintes aspectos: eficácia, efetividade, segurança, acurácia, custos, custo-efetividade, aspectos de equidade, éticos, culturais e ambientais envolvidos na sua utilização (MINISTÉRIO; SAÚDE, 2014), sendo alguns detalhados a seguir.

A) EFICÁCIA - critério fundamental para a incorporação de uma nova tecnologia é a comprovação de sua eficácia. Para isto é tradicionalmente necessário que tenham sido realizados ensaios clínicos fase III com as seguintes características: utilização de tratamento padrão (nas doses ideais preconizadas na literatura internacional) como grupo controle e não placebo (placebo pode ser considerado na ausência de um tratamento eficaz); demonstração de benefícios em desfechos primordiais, com tamanho de efeito clinicamente relevante; baixa probabilidade de erro alfa e vieses sistemáticos minimizados, além de validade externa.

B) SEGURANÇA – constante identificação/monitorização dos eventos adversos é necessária além do que já foi relatado nos ensaios clínicos.

C) CUSTO-EFETIVIDADE - a avaliação econômica é o processo pelo qual os custos de programas, sistemas, serviços ou atividades de saúde são comparados com alternativas e suas consequências, verificando se ocorreu melhoria na atenção à saúde da população atendida ou uma utilização mais adequada dos recursos. O conceito de

custo-efetividade implica que se deseja alcançar algum objetivo pré-determinado ao menor custo, ou, alternativamente, que se deseja maximizar os benefícios para os pacientes gerados por uma dada quantidade limitada de recursos. Para alcançar isto, são utilizados os instrumentos de avaliação econômica para escolher as opções mais eficientes entre todas as alternativas disponíveis para maximizar o benefício da população atendida (BRIGGS; CLAXTON; SCULPHER, 2006; DRUMMOND; O'BRIAN; STODDART; TORRANCE, 1997; GOLD, 1996).

D) IMPACTO FINANCEIRO - Princípio da Reserva do Possível: segundo este princípio, que se encaixa dentro da lógica da Constituição Brasileira, a disponibilização de um recurso (financeiro ou não) para um indivíduo somente deve ser feita quando tivermos a possibilidade da disponibilização do mesmo recurso para todos aqueles que dele necessitam. Assim, se o impacto financeiro de uma determinada tecnologia é insuportável para a nação, não podemos pretender o impossível e devemos abrir mão desta em prol daquela menos onerosa e que pode ser disponibilizada para todos.

### **2.1.1 Avaliação de Tecnologias de Saúde no Brasil**

No Brasil, o governo regula as tecnologias médicas através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do MS e da ANS, todos locais privilegiados das atividades subsidiáveis pela ATS. Assim, a implantação do processo de gestão de tecnologias no sistema de saúde brasileiro, orientado pela Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS), norteia as ações em ATS no Brasil. Nesse caminho, as ações culminaram com a Lei n. 12.401, de 28 de abril de 2011, que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS, e atribui à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) a função de inclusão, exclusão ou alteração dessas tecnologias no SUS (SAÚDE, 2016).

A Lei n. 12.401/2011 estabelece a análise baseada em evidências como fundamental à tomada de decisão, levando em consideração aspectos como eficácia, efetividade, segurança e acurácia da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes. Decisões do Judiciário, entretanto, também influenciam a utilização de tecnologias de alto custo em nosso país (SILVA, 2003).



A ANVISA é o órgão responsável pelo registro de tecnologias, passo que deveria preceder todas as etapas do processo de incorporação de novas tecnologias, e pelo monitoramento de seus efeitos adversos. O MS, por sua vez, está à frente de dois mecanismos regulatórios: o credenciamento para a provisão de procedimentos especiais e a definição de procedimentos cobertos pelo SUS. A ANS seria responsável pela delimitação dos procedimentos a serem cobertos pelas operadoras de planos de saúde (SILVA, 2003).

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no SUS foi criada em 2011 com o objetivo de assessorar o MS na incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, bem como na constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, essa legislação inclui a análise baseada em evidências, conforme a Lei n. 12.401/2011 mencionada.

De acordo com as “Diretrizes metodológicas para elaboração de diretrizes clínicas” do MS, a abordagem sistemática para fazer julgamentos sobre qualidade das evidências e força de recomendações ajuda a evitar erros e melhora a comunicação dessas informações para profissionais de saúde, população e gestores, podendo gerar, também, maior eficiência na alocação de recursos. Diretrizes clínicas, elaboradas a partir das melhores evidências científicas disponíveis, devem ser a base para melhorar a qualidade e a segurança do serviço de saúde e sua implementação pode produzir melhores resultados numa determinada população (FARMER; LÉGARÉ; TURCOT; GRIMSHAW *et al.*, 2008; GRIMSHAW; SHIRAN; THOMAS; MOWATT *et al.*, 2001).

### **2.1.2 Avaliação de Tecnologias de Saúde para Doenças Raras**

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a definição de doenças raras varia bastante de acordo com cada país, sendo a média global considerada em 40 casos em cada 100.000 pessoas (RICHTER; NESTLER-PARR; BABELA; KHAN *et al.*, 2015). Para a União Europeia, elas afetam 5 em cada 10.000 indivíduos (RICHTER; NESTLER-PARR; BABELA; KHAN *et al.*, 2015), e existem entre 5.000 e 8.000 doenças diferentes que afetam entre 27 e 36 milhões de pessoas. Já o MS considera doença rara como aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, mesmo

critério da Organização Mundial de Saúde, e como doenças ultrarraras, a definição é de 1 caso a cada 50.000 indivíduos. De forma geral, são caracterizadas por uma ampla diversidade de sinais e sintomas, geralmente são crônicas, progressivas, degenerativas e até incapacitantes, afetando a qualidade de vida das pessoas e de suas famílias. Em torno de 80% delas decorrem de fatores genéticos. (GIUGLIANI; VANZELLA; ZAMBRANO; DONIS *et al.*, 2019)

Em 2014 foram publicadas as Diretrizes Para Atenção Integral Às Pessoas Com Doenças Raras No Sistema Único De Saúde, orientando o cuidado desses pacientes, incluindo tratamento medicamentoso disponível, porém sem orientações específicas para cada doença. Essa iniciativa, em associação à elaboração de PCDT, possibilitou a construção de modelos para ATS e de políticas envolvendo doenças órfãs e tratamentos inovadores no SUS, com visibilidade aos fatos e atores que permeiam a inclusão dos medicamentos excepcionais e o acesso ou a negativa a tratamentos inovadores, tornando-os palpáveis para análise. Além disso, conseguiu-se a implementação de políticas que favorecessem todos os atores envolvidos, de forma equânime. (SAÚDE., 2014)

As dificuldades enfrentadas por diferentes grupos interessados na pesquisa clínica de doenças raras e ATS de tratamentos para doenças raras impactam significativamente o desenvolvimento e a avaliação dessas tecnologias. Desafios relacionados à pesquisa, vinculados predominantemente à baixa prevalência dessas doenças, e obstáculos relacionados à ATS das tecnologias de doenças raras resultam em incerteza para os tomadores de decisão na área da saúde. Isso pode, conseqüentemente, impactar no reembolso, adoção e equidade do acesso do paciente aos tratamentos de doenças raras. (NESTLER-PARR; KORCHAGINA; TOUMI; PASHOS *et al.*, 2018)

## **2.2 ERROS INATOS DO METABOLISMO**

Os erros inatos do metabolismo (EIM) constituem um grupo heterogêneo de defeitos genéticos que afetam a síntese, degradação, processamento e transporte de moléculas no organismo. Individualmente raros, em seu conjunto representam uma situação frequente, com uma prevalência estimada de 1:2.500 indivíduos (BLAU; HOFFMANN; LEONARD; CLARKE, 2005). Ao contrário da maioria das doenças

genéticas, que não possuem tratamento específico, muitos EIM são tratáveis através de medidas que incluem manejo dietético, reposição de produtos, administração de enzimas, transplantes e transferência gênica, entre outras modalidades de terapia. A lista de medicamentos de componente especializado da assistência farmacêutica do MS inclui alguns destes tratamentos: fórmulas isentas em fenilalanina (fenilcetonúria), imiglucerase, taliglucerase e miglustate (doença de Gaucher), estatinas (dislipidemias) e quelantes de cobre (doença de Wilson). O Rio Grande do Sul inclui ainda, na sua lista de medicamentos essenciais, a tetrahydrobiopterina (BH4, para tratamento da deficiência de BH4).

### **2.3 DOENÇAS LISOSSÔMICAS**

O termo doenças lisossômicas (DL) foi introduzido por Hers em 1965 ao explicar a patogênese da doença de Pompe (glicogenose tipo II), DL causada pela atividade deficiente da enzima alfa-1,4-glicosidase (HERS, 1965). As DL são um grupo de EIM que engloba, aproximadamente, 50 doenças diversas (WRAITH, 2002) e que têm uma incidência conjunta estimada em 1:7.000 recém-nascidos vivos (RN) (MEIKLE; HOPWOOD; CLAGUE; CAREY, 1999; POORTHUIS; WEVERS; KLEIJER; GROENER *et al.*, 1999). Em um estudo realizado no Laboratório de Referência para Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (LREIM-HCPA), centro de referência para o diagnóstico de EIM no Brasil, as DL corresponderam a 59,8% dos EIM diagnosticados (COELHO; WAJNER; BURIN; VARGAS *et al.*, 1997). As DL podem ser classificadas, conforme o tipo de substrato acumulado, em esfingolipidoses, mucopolissacaridoses, glicoproteinoses e outras DL (GIESELMANN, 1995).

### **2.4 DOENÇA DE POMPE**

#### **2.4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos**

A doença de Pompe (DP) (OMIM 232300), também conhecida como Glicogenose tipo II ou deficiência de maltase ácida é uma doença genética rara, de acometimento neuromuscular progressivo e frequentemente fatal nas formas mais graves, causada por mutações patogênicas bialélicas no gene *GAA*, localizado no cromossomo 17q25.2-q25.3. É causada pela atividade deficiente da alfa glicosidase ácida (sinônimo: maltase

ácida, GAA), enzima lisossômica que libera glicose a partir do glicogênio, conforme a demanda de energia celular. A deficiência desta enzima leva a um acúmulo de glicogênio dentro dos lisossomos e do citoplasma da musculatura lisa, esquelética e cardíaca. Este acúmulo acaba danificando o funcionamento celular e destruindo as células, por hipertrofia e ruptura dos lisossomos (BEMBI; CERINI; DANESINO; DONATI *et al.*, 2008; GEEL; MCLAUGHLIN; DE LEIJ; RUITERS *et al.*, 2007; LEVINE; KISHNANI; CHEN; HERLONG *et al.*, 2008; LLERENA; HOROVITZ; MARIE; PORTA *et al.*, 2009; SLONIM; BULONE; GOLDBERG; MINIKES *et al.*, 2007; WINCHESTER; BALI; BODAMER; CAILLAUD *et al.*, 2008).

Mais de 700 mutações já foram relatadas no gene *GAA*. (HGMD, 2022) Como regra, a atividade enzimática correlaciona-se com a idade de início dos sintomas e a taxa de progressão da doença, sendo algumas mutações associadas à ausência de atividade enzimática e, portanto, à DP de início precoce, infantil ou clássica - a forma mais grave da doença - quando em homozigose ou heterozigose compostas. Várias combinações com alelos que resultam em alguma atividade enzimática causam uma doença com início mais tardio e com progressão mais lenta (LLERENA; HOROVITZ; MARIE; PORTA *et al.*, 2009).

A DP pode ser classificada em Grupos A, B, C e D de acordo com a idade do início dos sintomas, envolvimento cardíaco e velocidade de progressão da doença. O grupo A, originalmente descrito por Pompe em 1932, envolve pacientes com deficiência completa de alfa glicosidase ácida, com início dos sintomas antes dos 12 meses de idade, podendo se manifestar ainda intra-útero ou com frequência entre 1,6 e 2 meses de vida em média. Caracteriza-se pela presença de sintomas graves da doença, como fraqueza muscular generalizada, cardiomegalia e hipertrofia cardíaca, sendo também tipicamente classificados como tendo a DP infantil clássica. O grupo B inclui pacientes cujo início dos sintomas é também antes dos 12 meses de idade, sem hipertrofia cardíaca, sendo classificados como DP infantil "atípico".

Os grupos A e B podem ser denominados, didaticamente, como DP precoce (DPP). A forma precoce pode ainda ser dividida em pacientes *cross-reactive immunologic material* (CRIM) positivos (com presença de atividade residual da alfa glicosidase ácida) e em CRIM negativos (sem atividade residual). Essa classificação é

importante uma vez que pode resultar na resposta desses pacientes ao tratamento. (LLERENA; HOROVITZ; MARIE; PORTA *et al.*, 2009)

Já o grupo C, com início dos sintomas após 12 meses de idade, mas ainda na infância, mescla-se com os fenótipos que surgem até a adolescência (juvenil), e as formas mais tardias de manifestação no adulto, classificadas no grupo D. Estas duas formas apresentam evolução mais lenta e têm como características clínicas principais a miopatia, a insuficiência respiratória crônica, ausência de cardiomiopatia hipertrófica e um variado espectro de sinais e sintomas (LLERENA JUNIOR; NASCIMENTO; OLIVEIRA; DOURADO JUNIOR *et al.*, 2016). Os grupos C e D podem ser agrupados e denominados, didaticamente, como DP tardia (DPT).

A DP não clássica pode apresentar progressão mais rápida naqueles pacientes que já apresentavam alguma sintomatologia na infância. Clinicamente, caracteriza-se pela fraqueza muscular proximal dos membros inferiores, associada à escoliose, cifose, lordose e, conseqüentemente, a grandes dificuldades motoras para as atividades diárias e para os exercícios. A fraqueza muscular coloca estes pacientes muito precocemente dependentes de cadeiras de rodas. A insuficiência respiratória crônica, também presente, causa fadiga, retenção de CO<sub>2</sub>, distúrbios e apnéia do sono e é a grande causa de morbidade e mortalidade desta forma da doença. A morte comumente ocorre durante a segunda ou terceira décadas de vida (LLERENA; HOROVITZ; MARIE; PORTA *et al.*, 2009).

Tal doença pode aparecer tão tarde quanto na segunda ou até na sétima década de vida, com as mesmas características de fraqueza muscular descritas acima, como se fosse uma distrofia muscular ou polimiosite. Os adultos afetados descrevem, retrospectivamente, sintomas como dificuldade em participar de esportes na infância ou fadiga e dificuldade para levantar, subir escadas ou caminhar, eventualmente podendo não apresentar fraqueza (MARRONE; RODRIGUES, 2015). Uma síntese das formas clínicas e seus sintomas encontra-se na Figura 1.

FORMA CLÁSSICA	FORMA NÃO CLÁSSICA		
Tipo A (INFANTIL) ≤ 12 meses	Tipo B (INFANTIL) ≤ 12 meses	Tipo C (JUVENIL): 12 meses - Adolescência	Tipo D (ADULTO) Idade adulta
Progressão rápida Pior prognóstico  Hipertrofia cardíaca  Fraqueza muscular generalizada	Sem hipertrofia cardíaca	Progressão lenta Melhor prognóstico Sem cardiomiopatia hipertrófica Miopatia Dificuldades respiratórias (fadiga e apneia do sono) Fraqueza muscular proximal	

Figura 1. Formas clínicas e seus sintomas na Doença de Pompe.

A DP tem uma incidência global estimada em 1/40.000, sendo de 1/138.000 para o grupo A e B e de 1/57.000 para os grupos C e D (Tabela 1) (CONITEC, 2020). Há influência étnica bem identificada, uma vez que há alta incidência da doença nos afro-americanos (1/12.000) e nos chineses (1/40.000 a 1/50.000) (LLERENA; HOROVITZ; MARIE; PORTA *et al.*, 2009; SLONIM; BULONE; GOLDBERG; MINIKES *et al.*, 2007). Além disso, estudo de triagem neonatal para DP mostrou que essa incidência pode estar subestimada. (FICICIOGLU; AHRENS-NICKLAS; BARCH; CUDDAPAH *et al.*, 2020)

Independente da forma clínica, dados obtidos a partir de registro internacional dos pacientes incluídos com DP demonstram que 7% desses pacientes são acompanhados na América Latina (MARTINS; KERSTENEZKY; LINARES; POLITEI *et al.*, 2011). No Brasil, atualmente, há em torno de 188 pacientes em acompanhamento com este diagnóstico (LLERENA, 2018), sendo que os pacientes com DPP recebem TRE a partir das Secretarias de Saúde desde a aprovação do PCDT e os pacientes com DPT recebem TRE após processo judicial, especialmente os que já estavam recebendo previamente à incorporação no SUS.

Tabela 1. Incidência da Doença de Pompe em diferentes populações.

População	Incidência	Referência
Afro-americanos	1:14.000	(LLERENA; HOROVITZ; MARIE; PORTA <i>et</i>

População	Incidência	Referência
		<i>al.</i> , 2009)
Holanda	1:40.000 DPP + DPT 1:138.000 DPP 1:57.000 DPT	(AUSEMS; VERBIEST; HERMANS; KROOS <i>et al.</i> , 1999)  (POORTHUIS; WEVERS; KLEIJER; GROENER <i>et al.</i> , 1999)
Estados Unidos	Geral: 1:40.000 DPP + DPT  Pensilvânia: 1:16.095	(FICICIOGLU; AHRENS-NICKLAS; BARCH; CUDDAPAH <i>et al.</i> , 2020; MARTINIUK; CHEN; MACK; ARVANITOPOULOS <i>et al.</i> , 1998)
China (Sul)/Taiwan	1:50.000	(LIN; HWANG; HSIAO; JIN, 1987)
Descendentes Europeus	1:100.000 DPP 1:60.000 DPT	(MARTINIUK; CHEN; MACK; ARVANITOPOULOS <i>et al.</i> , 1998)
Austrália	1:145.000	(MEIKLE; HOPWOOD; CLAGUE; CAREY, 1999)
Portugal	1:600.000	(PINTO; CASEIRO; LEMOS; LOPES <i>et al.</i> , 2004)

DPP=Doença de Pompe Precoce. DPT=Doença de Pompe Tardia

O diagnóstico dessa doença é realizado medindo-se a atividade da alfa glicosidase ácida e/ou por meio da análise genética, em indivíduos com manifestações clínicas compatíveis ou ainda, em países em que está disponível, através de triagem neonatal. A medida da atividade da alfa glicosidase ácida pode ser realizada em papel filtro (BRAND; MATOS; CRUZ; FONTES *et al.*, 2013; CASTILHOS; MEZZALIRA; GOLDIM; DAITX *et al.*, 2014; MÜLLER; RODRIGUES; PEREIRA; MARTINS *et*

*al.*, 2010) e valores de referência na população brasileira estão disponíveis (MÜLLER; RODRIGUES; PEREIRA; MARTINS *et al.*, 2010); porém, esse resultado deve ser confirmado por meio da medida da enzima alfa glicosidase ácida em fibroblastos ou leucócitos (LLERENA; HOROVITZ; MARIE; PORTA *et al.*, 2009).

A biópsia muscular pode sugerir o diagnóstico e dar a informação histológica (WERNECK; LORENZONI; KAY; SCOLA, 2013), mas pode estar normal. A característica patológica clássica da glicogenose tipo II revela vacúolos citoplasmáticos com aumento da atividade lisossomal à reação pela fosfatase ácida e aumento do conteúdo de glicogênio pela coloração de ácido periódico de Schiff (PAS-positivo) (BEMBI; CERINI; DANESINO; DONATI *et al.*, 2008; LLERENA; HOROVITZ; MARIE; PORTA *et al.*, 2009; WERNECK; LORENZONI; KAY; SCOLA, 2013).

A necessidade de energia celular faz com que mecanismos como a proteólise e a autofagia contribuam para a fraqueza muscular, sendo também responsáveis pelo processo patogênico da miopatia da DP (BEMBI; CERINI; DANESINO; DONATI *et al.*, 2008; RABEN; ROBERTS; PLOTZ, 2007; SLONIM; BULONE; GOLDBERG; MINIKES *et al.*, 2007). A análise do gene *GAA* pode ser necessária nas seguintes situações: atividade enzimática próxima ao normal; pseudodeficiência (BRAVO; NETO; SCHULTE; PEREIRA *et al.*, 2017); aconselhamento genético; investigação de irmãos de pacientes já diagnosticados (GRZESIUK; SHINJO; DA SILVA; MACHADO *et al.*, 2010). Além disso, as mutações podem ser classificadas conforme gravidade, uma vez que a correlação genótipo-fenótipo já foi parcialmente descrita e, assim, auxiliarem na classificação da forma clínica da doença (KROOS; POMPONIO; VAN VLIET; PALMER *et al.*, 2008).

É importante ressaltar que o diagnóstico precoce é fundamental, especialmente para DPP, bem demonstrado através de estudos comparando pacientes diagnosticados por triagem neonatal e pacientes com diagnóstico sintomático. (CHIEN; LEE; CHEN; TSAI *et al.*, 2015; CHIEN; LEE; THURBERG; CHIANG *et al.*, 2009) No Brasil, o diagnóstico ainda ocorre em estágio avançado da doença (SIXEL; SILVA; CAVALCANTI; PENQUE *et al.*, 2017), porém, há a previsão de ampliação do teste de triagem neonatal no SUS em cinco etapas para a incorporação de triagem para doenças lisossômicas, como a Doença de Pompe, na terceira etapa, com prazo ainda a ser



regulamentado pelo Ministério da Saúde. Além disso, o teste de triagem neonatal para DP já está disponível na rede privada no país.

#### **2.4.2 Tratamento não- específico recomendado**

O tratamento deve ser acompanhado por equipe multidisciplinar experiente já que a doença é multissistêmica (LLERENA; HOROVITZ; MARIE; PORTA *et al.*, 2009) e deve ser dirigido para as manifestações de miocardiopatia, para sessões de fisioterapia pela fraqueza muscular, para cirurgias das contraturas articulares, para suporte de nutrição e alimentação, além dos cuidados respiratórios e com traqueostomia, conforme o caso. Alguns estudos já avaliaram o benefício de associar exercício físico à TRE, ainda sem evidência suficiente para indicar sua associação (SILVA; MENDES; ARANDA; CURIATI *et al.*, 2015; TERZIS; KRASE; PAPADIMAS; PAPADOPOULOS *et al.*, 2012).

#### **2.4.3 Terapia de Reposição Enzimática**

A prevenção primária das manifestações clínicas e o tratamento das manifestações já estabelecidas são realizados com a TRE, administrando-se ao paciente uma maltase ácida recombinante humana (alfa-*alglicosidase*) produzida em células de ovário de hamsters chinês, com resultados positivos em ensaios clínicos realizados nas diferentes formas da doença (LLERENA; HOROVITZ; MARIE; PORTA *et al.*, 2009). O regime de dosagem recomendado de *alfa-alglicosidase* é de 20mg/kg de peso corporal, administrado quinzenalmente por infusão intravenosa de no mínimo quatro horas de duração.

A TRE com *alfa-alglicosidase*, disponível para DPP desde 2007 e para DPT desde 2010, tem como objetivo principal, dependendo do estágio de progressão da doença, lentificar, estabilizar ou até reverter sua evolução, além de reduzir comorbidades e aumentar sobrevida (LLERENA JUNIOR; NASCIMENTO; OLIVEIRA; DOURADO JUNIOR *et al.*, 2016). O atraso entre os primeiros sintomas da doença, o diagnóstico definitivo de DP, e o início da TRE mostrou relação inversa com o prognóstico terapêutico e desfechos clínicos desejados (DE VRIES; VAN DER BEEK; HOP; KARSTENS *et al.*, 2012). Não há estudos em pacientes gravemente sintomáticos, em uso de cadeira de rodas e ventilação mecânica invasiva.

Para os pacientes com a forma precoce da doença e CRIM negativos, o risco de reação adversa moderada à grave, durante o tratamento com a TRE, aumenta consideravelmente. A avaliação do estado da reação cruzada do material imunológico (CRIM), que detecta a presença ou ausência da proteína GAA nativa no ensaio de Western Blot utilizando fibroblastos cultivados, é um teste sensível e específico que pode ser de grande valor no estabelecimento do prognóstico e resposta à TRE. Dessa forma, recomenda-se realizar tal teste antes do início do tratamento, com vistas a programar protocolos de imunomodulação, quando necessários. (LLERENA; HOROVITZ; MARIE; PORTA *et al.*, 2009)

O tratamento da DP com alfa-*glucosidase* é de alto custo e já foi aprovado em 2006 pelo FDA ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)) e EMA ([www.ema.europa.eu/ema/](http://www.ema.europa.eu/ema/)), além de outras agências internacionais. A alfa-*glucosidase* possui registro na ANVISA desde 2008, sendo incluída na lista de medicamentos do componente especializado de assistência farmacêutica brasileira em setembro de 2019 e aprovada a utilização apenas para a DPP. O protocolo clínico e diretriz terapêutica balizado pelo MS para orientação e monitorização deste tratamento foi publicado em junho de 2020. Estima-se o número de pacientes brasileiros com DP em 188 pacientes (CONITEC, 2020; LLERENA, 2018) e o valor estimado da alfa-*glucosidase* é de R\$ 1.131,60 por frasco ampola de 50 mg do medicamento.

Recentemente houve aprovação de novo tratamento específico para DP nos Estados Unidos (agosto, 2021), também com registro na ANVISA (dezembro, 2021), cujo nome é alfa-*avalglucosidase*, para uso a partir de 1 ano de idade, apenas para a forma tardia da doença, constituindo a primeira opção terapêutica à alfa-*glucosidase*. A alfa-*avalglucosidase* é uma TRE GAA recombinante humana especificamente projetada para melhorar sua captação mediada pelo receptor de manose-6-fosfato (M6P), a via essencial para a captação celular e o tráfego lisossomal. A alfa-*avalglucosidase* apresenta um aumento de aproximadamente 15 vezes nos níveis de M6P em comparação com a alfa-*glucosidase*, aumentando a depuração de glicogênio. (DIMACHKIE; BAROHN; BYRNE; GOKER-ALPAN *et al.*, 2022)

Como perspectivas futuras de tratamento para esses pacientes, já existem resultados de eficácia para outra TRE, a ciplagluco*sidase* alfa, combinada com miglustat (SCHOSER; ROBERTS; BYRNE; SITARAMAN *et al.*, 2021). Além disso,

os primeiros estudos com terapia genética estão em andamento e alternativa com terapia de redução de substrato está em transição inicial para a fase de ensaio clínico.

### 3. MARCO CONCEITUAL

A Figura 2 representa um esquema conceitual da fisiopatologia da DP e onde age a TRE, objeto principal de estudo desta tese.

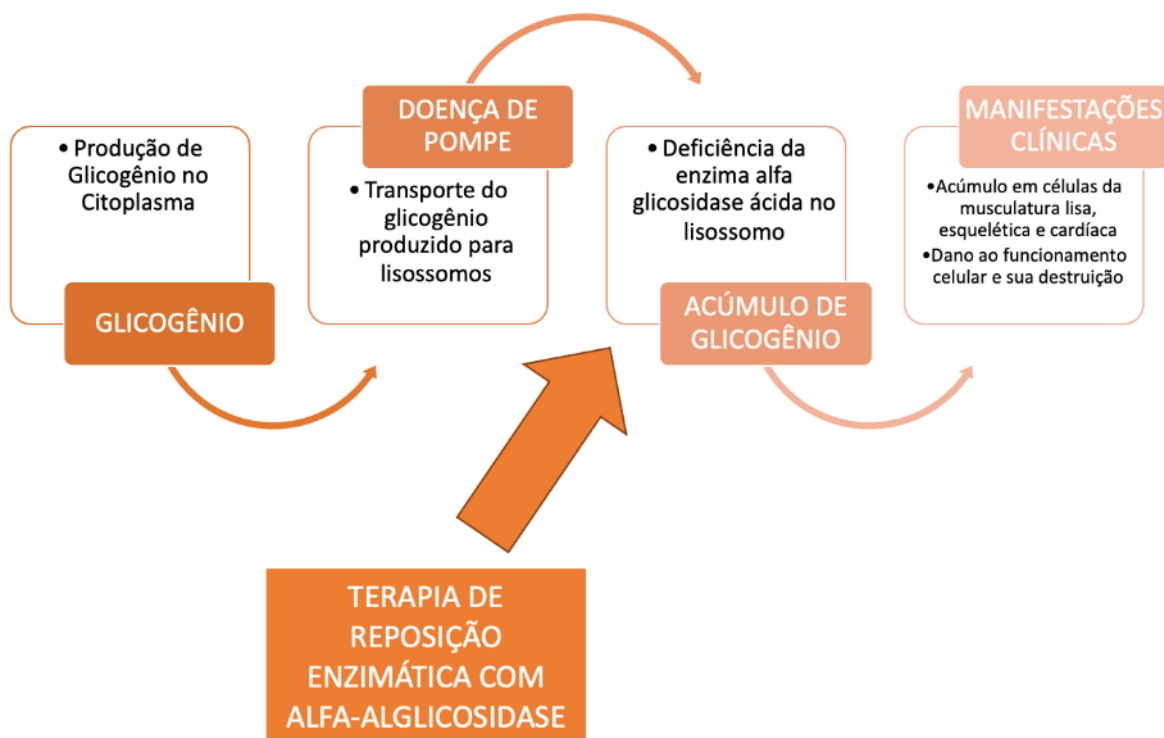


Figura 2. Marco conceitual da fisiopatologia da DP e seu tratamento.

## 4 JUSTIFICATIVA

Sabe-se que a demanda por vários medicamentos que não têm sua eficácia e segurança demonstradas é cada vez mais frequente no Brasil, sendo algumas vezes balizada por ordens judiciais. Apesar de existir embasamento para o tratamento de várias doenças genéticas, este tratamento, no Brasil, pode estar sendo postergado pela falta de uma política eficiente ou pelos gastos não-justificados em medicamentos sem eficácia e segurança demonstradas.

A escolha da DP para ilustrar esta discussão foi baseada em diversos fatores que serão relacionados a seguir. O principal é que é uma doença rara e seu tratamento (TRE) com alfa-*glucosidase* é de alto custo e já foi aprovado pelo FDA e EMA, além de outras agências internacionais. Como mencionado anteriormente, já existe estudo clínico fase III, duplo-cego, randomizado contra placebo, publicado na literatura, permitindo uma avaliação, ainda que parcial, de sua eficácia e segurança.

A enzima utilizada para TRE nesta doença possui registro na ANVISA, sendo incluída na lista de medicamentos do componente especializado de assistência farmacêutica brasileira em setembro de 2019. Contudo, sua utilização foi aprovada apenas para DPP, com necessidade de avaliação aprofundada da sua eficácia para DPT, para que pacientes brasileiros com essa forma da doença, não contemplados com o tratamento, possam passar a ser, uma vez que provavelmente seguem em uso do mesmo sob ordem judicial (BOY; SCHWARTZ; KRUG; SANTANA-DA-SILVA *et al.*, 2011; DE SOUZA; KRUG; PICON; SCHWARTZ, 2010; DINIZ; MEDEIROS; SCHWARTZ, 2012; MEDEIROS; DINIZ; SCHWARTZ, 2013).

Por fim, apesar do alto custo gerado por seu tratamento para o sistema de saúde, não parece haver associação entre o tempo em TRE e o custo do tratamento desses pacientes para o sistema de saúde, tanto para o tratamento de crianças como de adultos com DP (WYATT; HENLEY; ANDERSON; ANDERSON *et al.*, 2012). Dessa forma, este tratamento, uma vez comprovada sua eficácia e segurança, foi escolhido como modelo para possível inclusão no SUS.

Assim, os dados a serem obtidos nesta tese, e o seu tratamento teórico e estatístico por parte da aluna proponente, almejam avaliar a eficácia/efetividade e segurança da

TRE em pacientes com DPP e DPT, bem como demonstrar qual o nível de certeza da evidência para cada um dos desfechos de relevância clínica para a DP.

## **5 OBJETIVOS**

### ***5.1 OBJETIVO GERAL***

Caracterizar a eficácia e a segurança da TRE endovenosa com alfa-*alglicosidase* para DPP e DPT por meio de revisão sistemática da literatura e meta-análise.

### ***5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS***

- 1) Identificar desfechos clínicos que devem ser melhor avaliados, a fim de estabelecer os reais benefícios da TRE para DP;
- 2) Identificar o subgrupo de pacientes com DP que é mais beneficiado pelo uso de alfa-*alglicosidase*;
- 3) Identificar a faixa etária mínima na qual está indicado o uso de alfa-*alglicosidase*.

## 6 METODOLOGIA

Os objetivos deste trabalho foram alcançados por meio de revisão da literatura especializada, para responder à pergunta estruturada PICO (Tabela 2). A revisão sistemática sobre eficácia e segurança da alfa-*glucosidase* foi realizada de acordo com os princípios da MBE, com o método proposto pela *Cochrane Collaboration* (HIGGINS; GREEN, 2011). Os aspectos disponíveis na literatura (eficácia, efetividade e segurança) foram analisados de forma extensa e crítica. Este estudo está registrado em PROSPERO sob os seguintes números de registro: número 123700 para DPP e número 135102 para DPT.

**Tabela 2.** Pergunta estruturada para elaboração da revisão sistemática

População	Crianças e adultos com Doença de Pompe
Intervenção	Alfa- <i>glucosidase</i> (em monoterapia)
Comparador	Placebo ou história natural da doença
Desfechos	DP precoce: qualidade de vida, sobrevida, tempo para início de ventilação, deglutição, segurança (incluindo níveis de anticorpos), massa de ventrículo esquerdo, função miocárdica, atraso de marcos do desenvolvimento e hipotonia;  DP tardia: qualidade de vida, capacidade funcional, sobrevida, número de horas em ventilação, avaliação de força em membros superiores, qualidade do sono, melhora na deglutição e capacidades funcionais.

### 6.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Medline (via *PubMed*), *Embase* e *Cochrane*. Duas etapas de busca foram realizadas separadamente para DPP e DPT e a pesquisa foi limitada aos ensaios clínicos publicados até 30 de maio de 2021 para DPT e até 25 de abril de 2022 para DPP (que foram os tempos para a finalização das revisões contidas nos artigos 1 e 2 exibidos a diante). Foram incluídos apenas estudos em humanos, sem restrição de idioma.



A estratégia de busca em língua inglesa utilizada encontra-se detalhada em cada artigo e a pergunta do estudo é: o uso da alfa-glicosidase ácida como TRE em pacientes com Doença de Pompe é eficaz e seguro para o tratamento da Doença de Pompe?

## **6.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS**

Os critérios de inclusão dos estudos foram ensaios clínicos randomizados (ECR), nos quais a TRE com alfa-glicosidase tenha sido utilizada para o tratamento de pacientes pediátricos ou adultos com diagnóstico confirmado de DP (DPP e DPT). Por se tratar de doença rara, caso fossem identificados menos de cinco estudos preenchendo o critério anterior, seriam incluídos estudos com menor poder: ECR abertos e EC não-randomizados, controlados ou não (quasi-experimentos), desde que a amostra de pacientes fosse igual ou superior a cinco, definido *a priori*.

Foram prontamente excluídos estudos *in vitro* ou em modelos animais, revisões sistemáticas e não-sistemáticas, opiniões de especialistas ou estudos com delineamento diverso daquele previsto nos critérios de inclusão (por exemplo, estudos retrospectivos). Todos os artigos foram revisados, e os identificados como sendo de relevância para a elaboração desta tese, foram incluídos no texto.

Além disso, os estudos foram excluídos caso não avaliassem algum dos desfechos considerados relevantes definidos *a priori*. Os desfechos foram escolhidos através de reunião de especialistas, incluindo representante de pacientes, pediatras e geneticistas, que elencaram os mais relevantes na prática clínica. Para DPP os desfechos foram os seguintes: qualidade de vida, sobrevida, tempo para início de ventilação, deglutição, segurança (incluindo níveis de anticorpos), massa do ventrículo esquerda (VE), função miocárdica [medida através de fração de ejeção (FE)], atraso de marcos do desenvolvimento (ADNPM) e hipotonia.

Oito desfechos foram definidos *a priori* pela equipe em reunião de especialistas para DPT: qualidade de vida, capacidade funcional (dividida em teste da caminhada em 6 minutos – TC6M, capacidade vital forçada – CVF – e Walton Gardner Medwin Score – WGMS), sobrevida, número de horas em ventilação, avaliação de força em membros superiores, qualidade do sono (medida através de escalas de sonolência de Epworth), deglutição e segurança (incluindo níveis de anticorpos). Os desfechos considerados de maior relevância foram qualidade de vida, capacidade funcional (CVF, TC6M, WGMS), sobrevida, número de horas em ventilação, segurança e qualidade do sono, e os de menor relevância foram força em membros superiores e deglutição.

A seleção dos artigos foi feita de modo independente por dois pesquisadores, que avaliaram os resumos identificados pela pesquisa quanto aos critérios de elegibilidade. As decisões foram comparadas e os artigos considerados relevantes foram enviados a outra dupla de revisores que fizeram a extração dos dados de modo independente e utilizando formulários padronizados, com informações sobre as características dos estudos (delineamento, métodos de randomização, população participante, intervenções e desfechos). Da mesma forma, realizou-se uma reunião de consenso entre ambos, chegando a um resultado único; as divergências foram resolvidas, quando necessário, pela intervenção de um terceiro investigador. Além disso, as referências dos artigos selecionados foram avaliadas a fim de serem identificados estudos de interesse não encontrados anteriormente. Durante o processo de extração dos dados, informações complementares não descritas nos artigos foram pesquisadas em base de registro de ensaios clínicos (<http://www.clinicaltrial.gov>) e foi enviado um e-mail para os autores solicitando dados faltantes. A diferença nas datas de buscas nos dois artigos (produtos) da tese ocorreu pela publicação do artigo de DPT e houve atualização para o artigo de DPP.

### **6.3 ANÁLISE DOS DESFECHOS E META-ANÁLISE**

Todos os desfechos foram comparados e tiveram sua qualidade sistematicamente avaliada de acordo com critérios GRADE (BALSHEM; HELFAND; SCHÜNEMANN; OXMAN *et al.*, 2011; GUYATT; OXMAN; SCHÜNEMANN; TUGWELL *et al.*, 2011; GUYATT; OXMAN; VIST; KUNZ *et al.*, 2008). Estudos com sobreposição de dados foram excluídos da meta-análise, sendo optado por incluir estudos com maior número de pacientes ou, em caso de mesmo número, foi incluído o estudo com maior tempo de seguimento. O detalhamento da metodologia encontra-se nos artigos apresentados a seguir.

## **7 RESULTADOS**

Para essa tese, os métodos e os resultados, conforme plano de trabalho do Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas, são apresentados sob a forma de dois artigos sendo os seguintes:

- 1) Uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a eficácia e segurança de TRE para DPP;
- 2) Uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a eficácia e a segurança de TRE para DPT.

## 7.2. ARTIGO EM INGLÊS 2

### Artigo publicado na revista Journal of Clinical Medicine



Review

## A Systematic Review and Meta-Analysis of Enzyme Replacement Therapy in Late-Onset Pompe Disease

**Alicia Dorneles Dornelles**<sup>1,2</sup>, **Ana Paula Pedroso Junges**<sup>2,3</sup>, **Tiago Veiga Pereira**<sup>4,5</sup>, **Bárbara Corrêa Krug**<sup>6</sup>, **Candice Beatriz Treter Gonçalves**<sup>6</sup>, **Juan Clinton Llerena Junior**<sup>7</sup>, **Priya Sunil Kishnani**<sup>8</sup>, **Haliton Alves de Oliveira Junior**<sup>9</sup> and **Ida Vanessa Doederlein Schwartz**<sup>1,2,3,6,10,\*</sup>

<sup>1</sup> Postgraduate Program in Medical Sciences, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, CEP 90035003, Brazil; alidorneles@gmail.com

<sup>2</sup> Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, CEP 90035903, Brazil; apjunges@hcpa.edu.br

<sup>3</sup> Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, CEP 90035003, Brazil

<sup>4</sup> Applied Health Research Centre, Li Ka Shing Knowledge Institute, St Michael's Hospital, Toronto, ON M5B 1T8, Canada; tiago.pereira@metadatum.com.br

<sup>5</sup> Department of Health Sciences, College of Medicine, University of Leicester, Leicester LE1 7RH, UK

<sup>6</sup> Nuclimed, Clinical Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, CEP 90035903, Brazil; krugbarbara@gmail.com (B.C.K.); candicebtg@gmail.com (C.B.T.G.)

<sup>7</sup> Instituto Fernandes Figueira, Fiocruz, Rio de Janeiro, CEP 22250020, Brazil; juan.llerena@iff.fiocruz.br

<sup>8</sup> Duke Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA; priya.kishnani@duke.edu

<sup>9</sup> Health Technology Assessment Unit, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, CEP 01323903; haoliveira@haoc.com.br

<sup>10</sup> Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, CEP 91501970 Brazil

\* Correspondence: idadschwartz@gmail.com; Tel.: + 55-51-33598011; Fax: + 55-51-33598010

**Abstract:** Pompe disease (PD) is a glycogen storage disorder caused by deficient activity of acid alpha-glucosidase (GAA). We sought to review the latest available evidence on the safety and efficacy of recombinant human GAA enzyme replacement therapy (ERT) for late-onset PD (LOPD). Methods: We systematically searched the MEDLINE (via PubMed), Embase, and Cochrane databases for prospective clinical studies evaluating ERT for LOPD on pre-specified outcomes. A meta-analysis was also performed. Results: Of 1601 articles identified, 22 were included. Studies were heterogeneous and with very low certainty of evidence for most outcomes. The following outcomes showed improvements associated with GAA ERT, over a mean follow-up of 32.5 months: distance walked in the 6-min walking test (6MWT) (mean change 35.7 m (95% confidence interval [CI] 7.78, 63.75)), physical domain of the SF-36 quality of life (QOL) questionnaire (mean change 1.96 (95% CI 0.33, 3.59)), and time on ventilation (TOV) (mean change -2.64 h (95% CI -5.28, 0.00)). There were no differences between the pre- and post-ERT period for functional vital capacity (FVC), Walton and Gardner-Medwin Scale score, upper-limb strength, or total SF-36 QOL score. Adverse events (AEs) after ERT were mild in most cases. Conclusion: Considering the

limitations imposed by the rarity of PD, our data suggest that GAA ERT improves 6MWT, physical QOL, and TOV in LOPD patients. ERT was safe in the studied population. PROSPERO register: 135102.

**Keywords:** glycogen storage disease type II; alpha-glucosidase; Pompe disease; enzyme replacement therapy

---

## 1. Introduction

Pompe disease (PD), or type II glycogenosis, is a rare genetic disease characterized by progressive neuromuscular involvement, often fatal in severe forms [1]. It is caused by deficient activity of acid alpha-glucosidase (also known as acid maltase), a lysosomal enzyme encoded by the *GAA* gene that breaks down glycogen into glucose [1]. This deficient activity, caused by biallelic pathogenic variants in *GAA*, leads to lysosomal glycogen accumulation in the skeletal and cardiac muscles, hindering cell function and ultimately destroying cells by hypertrophy and lysosome rupture [1–6].

Residual enzyme activity correlates positively with age at disease onset and inversely with the rate of disease progression, which allows PD to be classified according to the age of onset, cardiac involvement, and speed of progression. When clinical onset occurs before the age of 12 months and cardiomyopathy is present, it is known as infantile-onset PD (IOPD); all other forms are referred to as late-onset PD (LOPD) [1,7]. LOPD occurs on a spectrum; patients may present through the second year of life without cardiomyopathy, in childhood, adolescence, or at any point in adult life [1,7]. Although the overall severity of involvement is variable, life expectancy is generally shorter than in healthy individuals [1,2,8].

The overall incidence of PD worldwide is around 1 in 40,000 newborns (NBs). The incidence is higher in African Americans (1/12,000 NBs) and lower in Chinese (1/40,000 to 1/50,000 NBs) individuals [1–3]. After the inclusion of PD in the newborn screening programs of some countries, more reliable estimates of its incidence have emerged: 1/26,319 NBs in Illinois (USA) [9], 1/17,134 NBs in Pennsylvania (USA) [10], 1/10,152 NBs in Missouri (USA) [11], and 1/34,402 NBs in the Asian population of Japan [12].

There is no curative treatment for PD. Currently available treatment options are designed to address the mutant protein and consist of enzyme replacement therapy (ERT) with alglucosidase alfa (Myozyme™), a form of human acid alpha-glucosidase (GAA) produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary cells [2]. The recommended dosage regimen of alglucosidase alfa is 20 mg/kg body weight, administered every 2 weeks by intravenous (IV) infusion [8].

Two previous systematic reviews aimed to assess the effectiveness, safety, and appropriate dose regimen of enzyme replacement therapy (ERT) for treating LOPD; however, both have limitations in important domains. One, which included a meta-analysis, evaluated survival, vital capacity, and performance in the 6-min walking test (6MWT), reporting improvements in all outcomes [13]. The second, which did not perform a meta-analysis, showed improvement in the 6MWT but failed to include relevant prospective cohort studies [14]. Therefore, the impact of alglucosidase alfa treatment on key outcomes, such as quality of life (QOL) and time on ventilatory support (TOV), is still unclear. A further, significant knowledge gap that still remains is the ideal timing of ERT initiation. Within this context, the present systematic review with meta-analysis was designed to evaluate the effects of alglucosidase alfa ERT in LOPD.

## 2. Methodology

This study aimed to review the latest available evidence on the effects of alglucosidase alfa ERT in LOPD and its safety. To guide the literature search, a structured PICO question was formulated as follows: “Is the use of alglucosidase alfa as effective and safe as ERT in patients with PD?”. The systematic review is reported as proposed by the PRISMA Guidelines [15] and has been registered in the PROSPERO database (123700).

### 2.1. Information Sources and Search Strategy

The MEDLINE (via PubMed), Embase, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases were searched for studies published before 30 May 2021. The search strategies are shown in Table 1; for the Cochrane Library, we used both strategies combined.

**Table 1.** Database search queries.

Database	Search Query
MEDLINE (via PubMed)	“Glycogen Storage Disease Type II”[Mesh] AND “alpha-Glucosidases”[Mesh] AND “humans”[MeSH]
Embase	“glycogen storage disease type 2”/exp AND “recombinant glucan 1, 4 alpha glucosidase”/exp OR “recombinant glucan 1,4 alpha glucosidase”

### 2.2. Eligibility Criteria and Study Selection

We planned to include only randomized clinical trials (RCT) and observational comparative studies in which ERT with alglucosidase alfa was used for the treatment of patients with LOPD. Other prospective study designs were included (open-label and non-randomized trials, controlled or otherwise, including quasi-experimental designs) if the sample size was  $\geq 5$ . In vitro studies or animal models, reviews, expert opinions, and retrospective studies were excluded. Unpublished work was covered by the identification of conference abstracts containing data deemed to be of interest. The final published articles were then included when available.

Studies that did not evaluate at least one of the eight outcomes of interest, defined a priori by a team of experts, were excluded. These outcomes were QOL, functional capacity (6MWT, forced vital capacity (FVC), and Walton and Gardner-Medwin Scale (WGMS) score), survival, TOV in hours/day, muscle strength, sleep quality, swallowing, and safety. For FVC, an increase of at least 10% after the intervention was considered a clinically relevant improvement [16,17]. For 6MWT, an increase of at least 26 m was considered a clinically significant change, as recommended by Schrover et al. for muscular diseases [18]. The WGMS is a scale that evaluates functional activity on a point system ranging from 0 = normal to 10 = bedridden.

The selection stage was performed independently by two investigators (APPJ, CG), who assessed the abstracts retrieved during the search for eligibility. Decisions were compared, and articles deemed relevant were forwarded to two other investigators (ADD, BK) who, independently, using standardized data collection forms, extracted information on the characteristics of these studies (design, randomization methods, population of participants, interventions, and outcomes). The two investigators then took part in a consensus meeting. Any disagreement that remained was addressed by the intervention of a third investigator (IVDS). Finally, the references of the selected articles were hand-searched for potentially relevant studies not identified by the previous search strategies. When such information could not be retrieved, an email was sent to authors requesting non-reported data.

### 2.3. Data Collection

Studies with overlapping data were excluded from meta-analyses. In these cases, the study with the largest sample (or, if both studies had the same sample size, that with the longest follow-up) was retained for analysis.

### 2.4. Statistical Analysis

We summarized results using mean changes from baseline with 95% confidence intervals (CIs) for continuous outcomes. To incorporate follow-up time, we used incidence rates (IRs) with 95% CIs to summarize events. To facilitate interpretation, we standardized all IR

estimates in events per 100 person-years. Study-specific mean changes were combined through an inverse-variance random-effects model with the restricted maximum-likelihood estimator (REML) of between-study variance ( $\tau^2$ ) for continuous variables. Events were combined with a generalized linear mixed model (GLMM) [19], in which a random intercept logistic regression model was fitted (log transformation) with a maximum-likelihood (ML) estimator. Sparse data were naturally taken into account in the GLMM, and no continuity corrections were used. The random-effects model was used for the primary analysis, but summary estimates obtained with a fixed-effects model (inverse-variance) were presented as a sensitivity analysis.

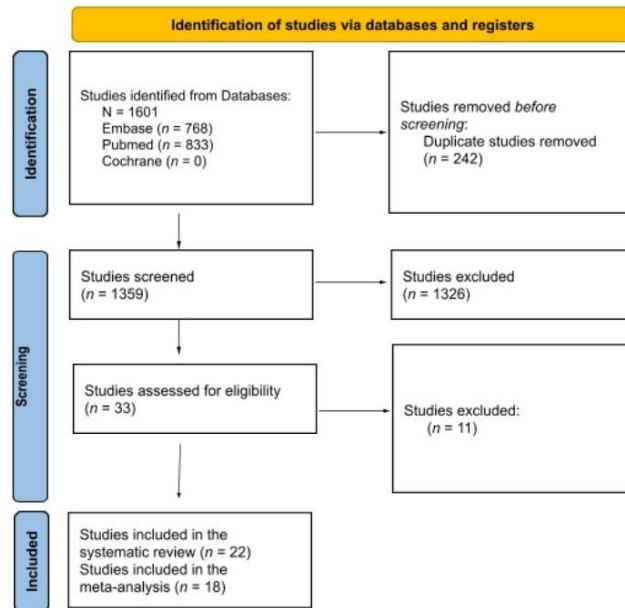
When not directly reported, mean change from baseline and standard error estimates were approximated based on reported statistics (95% CI,  $p$ -values, median, and interquartile range). We imputed standard deviations for baseline changes, assuming a correlation of 0.7 between baseline and follow-up scores. When only the median and interquartile range were informed, we used an approximate Bayesian computation (ABC) model to estimate means and standard deviations [20]. We employed clinically plausible ranges for the prior [~uniform (0,100)] distributions derived from studies reporting complete information and the opinion of specialists. Statistical heterogeneity was tested with Cochran's Q test and quantified with the  $I^2$  metric. Cochran's Q was considered statistically significant for heterogeneity if  $p < 0.10$  [21]. No threshold for statistical significance was used for the evaluation of clinical variables. Analyses were performed with Stata (version 16, StataCorp, College Station, TX, USA) and R (version 3.2.3, R Core Team, The R Foundation, Vienna, Austria).

#### *2.5. Evaluation of the Quality of Included Studies*

The quality of included studies was evaluated with tools appropriate for the study designs: Risk of Bias tool (RoB) 2.0 for RCTs and Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions tool (ROBINS-I) for non-randomized studies of interventions (NRSI) [22,23]. Certainty of evidence of outcomes defined a priori was evaluated according to GRADE criteria [24–26]. Assessment of certainty of evidence for outcomes was performed independently by two investigators (ADD, HAOJ).

### **3. Results**

The broad search strategy retrieved 1601 references (768 from MEDLINE, 833 from EMBASE, none from the Cochrane Library), of which 242 were duplicated. The titles and abstracts of 1359 references were read, and 33 publications were selected for full-text evaluation. Of these, 22 were selected for eligibility, and 11 were excluded. A flow diagram of evidence selection is shown in Figure 1. Ultimately, 22 studies were identified for LOPD, including one RCT.



**Figure 1.** PRISMA flow diagram of search results.

Studies that evaluated the outcomes defined a priori are described in Table 2. Our search did not retrieve any articles evaluating sleep quality, survival, or swallowing disorder that matched the inclusion criteria; therefore, these outcomes could not be evaluated.

**Table 2.** Outcomes of interest defined a priori and studies that met the inclusion criteria.

Outcome	Number of Articles	References
Assessment of functional capacity:		
-FVC	15	[13,27–40]
-6MWT	14	[13,27–31,34–39,41,42]
-WGMS	6	[13,27,30,31,40,43]
Safety	14	[13,28–31,33,34,36,39,40,42–45]
Upper-limb strength	9	[13,28–30,33,34,36,39,46]
Quality of life	6	[13,28,30,36,43,47]
Time on ventilation	6	[30,31,33,40,42,43]
Survival	0	-
Sleep quality	0	-
Swallowing disorder	0	-

FVC = forced vital capacity. 6MWT = 6-min walking test. WGMS = Walton and Gardner-Medwin Scale.

### 3.1. Characteristics of Included Studies



All included studies and their characteristics are described in Table 3. Only one double-blind RCT was identified and included [36].

**Table 3.** Included studies and their characteristics.

Author	Patients (n/Male)	Design	Age at Onset of ERT— $\bar{y}$ — $\mu$ (sd) (Range)	Follow-Up Duration	Control	Patients on Ventilation (n)
Angelini et al. (2009) [37]	11/3	Cohort	31.1 (8)	*	-	1/11
Angelini et al. (2012) [31]	68/33	Cohort	43 (15.4) (7 to 72)	36 months	-	27/68
Bembi et al. (2010) [42]	24/14	NRSI	Young: 12 (3.3) Adults: 47.6 (10.7)	36 months	-	9/24
de Vries et al. (2012) [33]	49/21	Cohort	52.1 (median) (26.2 to 76.3)	23 months	-	13/49
de Vries et al. (2017) [45]	73/37	NRSI	52 (26 to 74)	36 months	-	22/73
Forsha et al. (2011) [44]	87/44	Post-hoc analysis of RCT	44 (39 to 52)	19.5 months	Placebo	N/A
Furusawa et al. (2011) [32]	5/2	Case series	47 (13.6) (32 to 66)	24 months	-	5/5
Gungor et al. (2016) [47]	174/81	Cohort	50 (median) (24 to 76)	*120 months	-	84/174
Kuperus et al. (2017) [39]	88/45	Cohort	52 (median) (24 to 76)	73.2 months (median)	-	21/88
Montagnese et al. (2015) [27]	14/N/A	Cohort	53.2 (11.1) (36 to 72)	31 months (mean)	-	N/A
Orlikowski et al. (2011) [43]	5/2	NRSI	47.8 (14.4) (28 to 62)	12 months	-	5/5
Papadimas et al. (2011) [46]	5/1	Cohort	46.8 (14.4) (40 to 73)	12 months	-	N/A
Ravaglia et al. (2010) [35]	11/6	NRSI	54.2 (11.2)	at least 24 months	-	N/A
Ravaglia et al. (2012) [41]	16/7	NRSI	54.5 (15.1)	at least 24 months	-	N/A

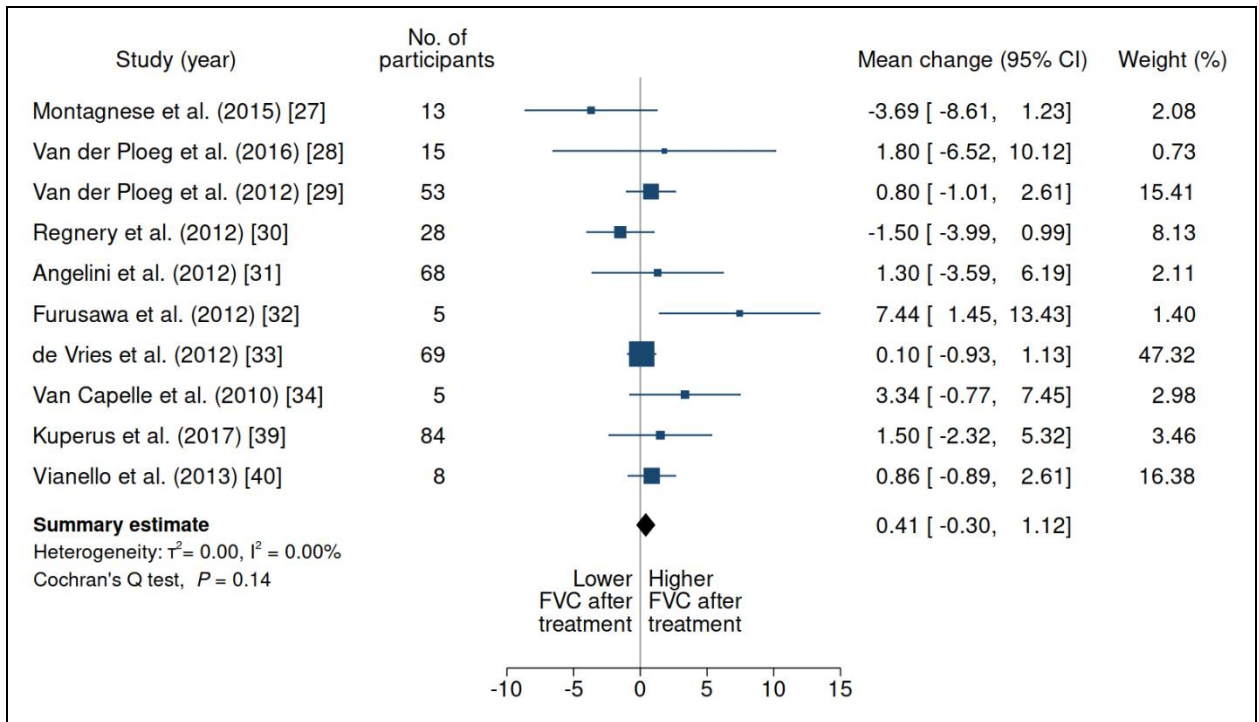
Regnery et al. (2012) [30]	38/18	NRSI	53.1 (27 to 73)	36 months	-	13/38
Strothotte et al. (2010) [13]	44/24	NRSI	48.9 (12.9) (21 to 69)	12 months	-	16/44
van Capelle et al. (2010) [34]	5/3	Phase II open study, followed by an extension period	11.1 (3.7) (5.9 to 15.2)	36 months	-	1/5
van der Ploeg et al. (2010) [36]	90/45	RCT (LOTS)	45.3 (12.4) (15.9 to 70)	19.5 months	Placebo	ERT = 20/60 Placebo = 11/30
van der Ploeg et al. (2012) [29]	60/34	Open study (LOTS extension)	45.3 (12.4) (15.9 to 79)	26 months	-	20/60
van der Ploeg et al. (2016) [28]	16/7	NRSI	51.6 (13.7) (24.5 to 70.7)	6 months	-	0/16
			Group A: 51.5 (12.2)			
Vianello et al. (2013) [40]	Group A: 8/5 Group B: 6/1	Cohort with historical control	(29 to 65) Group B: 43.8 (15.8) (18 to 59)	Group A = 35.8 months (mean)	Group B (Historical control without ERT) = 52.6 months (mean)	Group A=8/8 Group B=6/6
Witkowski et al. (2018) [38]	5/2	Case series	35.8 (26 to 41)	72 months	-	N/A
TOTAL	896/388	-	42.8 (7 to 72.3)	32.5 months	-	265

NRSI = non-randomized study of interventions. N/A = not available. LOTS = late-onset treatment study. All studies used alglucosidase alfa IV 20 mg/kg/biweekly, except those marked with \*, in which dosage was not specified.

### 3.2. Assessment of Functional Capacity

#### 3.2.1. Forced Vital Capacity

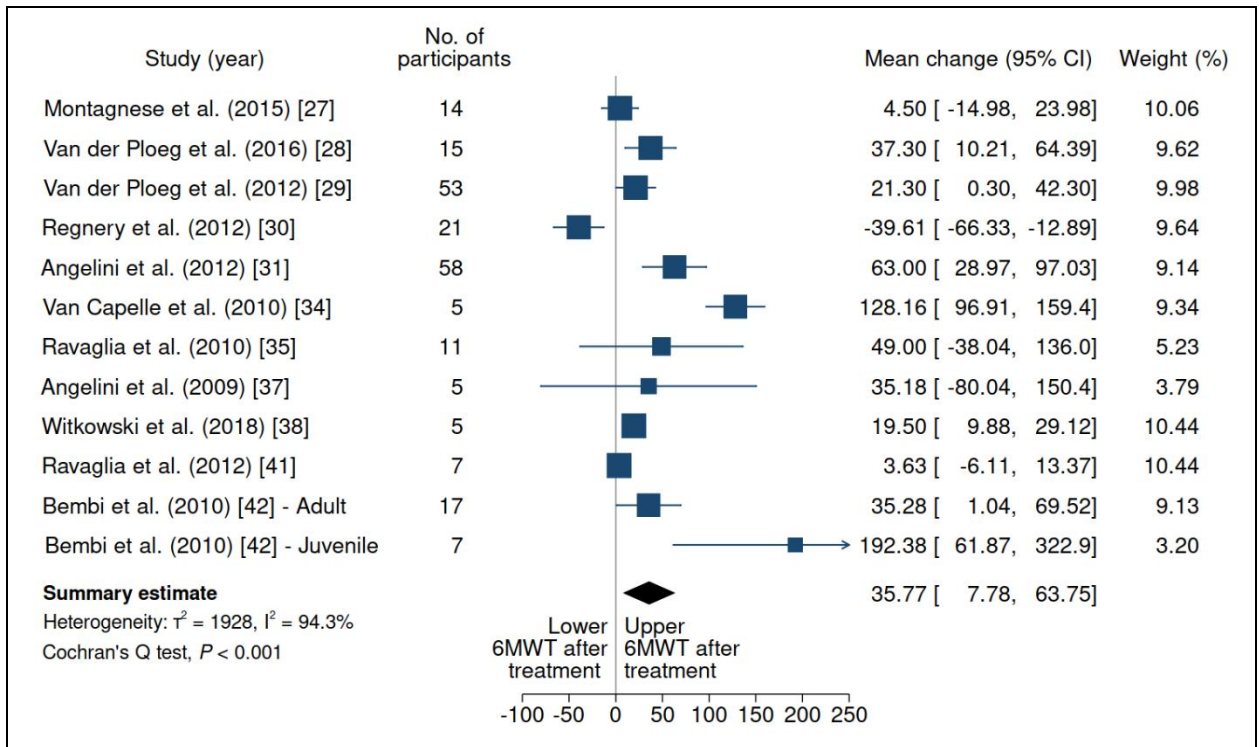
Based on data from 15 studies (participants = 348; mean follow-up = 36.8 mo; Table 2 [13,27–40]), there was no evidence of improvement in FVC during the performance of spirometry in the sitting, supine, or orthostatic positions (within-group mean change: 0.41% (95% CI: -0.3 to 1.12%)), as shown in Figure 2 and supplementary table S1. There was low heterogeneity between studies and very low certainty of evidence (supplementary table S2).



**Figure 2.** Evaluation of forced vital capacity (% of predicted) in upright position in patients with late-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa. Weights are inverse-variance weights and are proportional to the contribution of each study to the summary estimate.  $I^2$  is the fraction of variance that is due to statistical heterogeneity and not chance.  $\tau^2$  denotes the between-study variance

### 3.2.2. Six-Minute Walking Test

Performance on the 6MWT was evaluated in 14 studies before and after ERT (participants = 348; mean follow-up = 36.8 mo), as shown in Tables 2 [13,27–31,34–39,41,42] and supplementary table S3. Van der Ploeg et al. (2010) [36] included the same population as van der Ploeg et al. (2012) [29] and was thus excluded; Kuperus et al. [39] measured the outcome as median and, therefore, was excluded from meta-analysis as well. Despite the considerable heterogeneity between studies and very low certainty of evidence (supplementary table S4), there was evidence of clinically significant improvement after treatment (within-group mean change: 35.7 m (95% CI: 7.78 to 63.75); Figure 3).



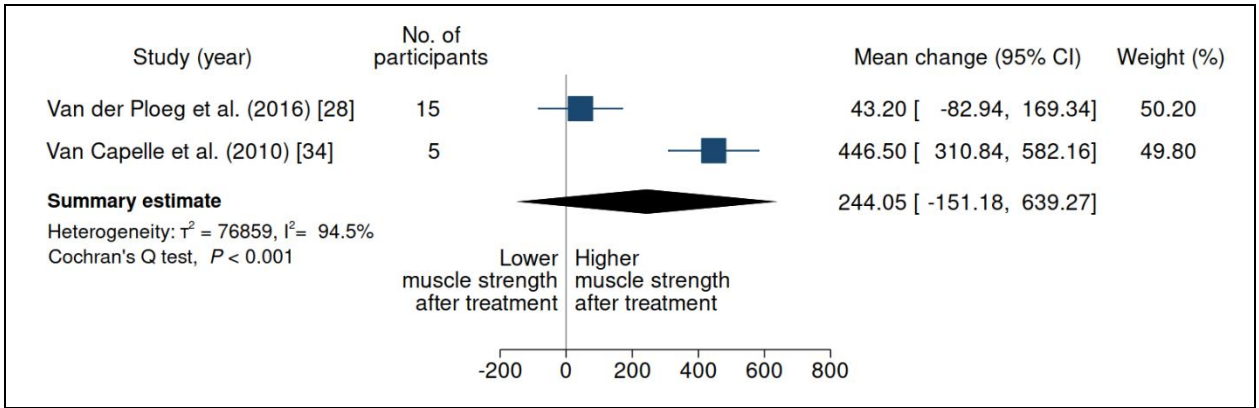
**Figure 3.** Evaluation of 6-min walking test performance (distance walked in meters) in patients with late-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa. Weights are inverse-variance weights and are proportional to the contribution of each study to the summary estimate.  $I^2$  is the fraction of variance that is due to statistical heterogeneity and not chance.  $\tau^2$  denotes the between-study variance

### 3.2.3. Walton and Gardner-Medwin Scale (WGMS)

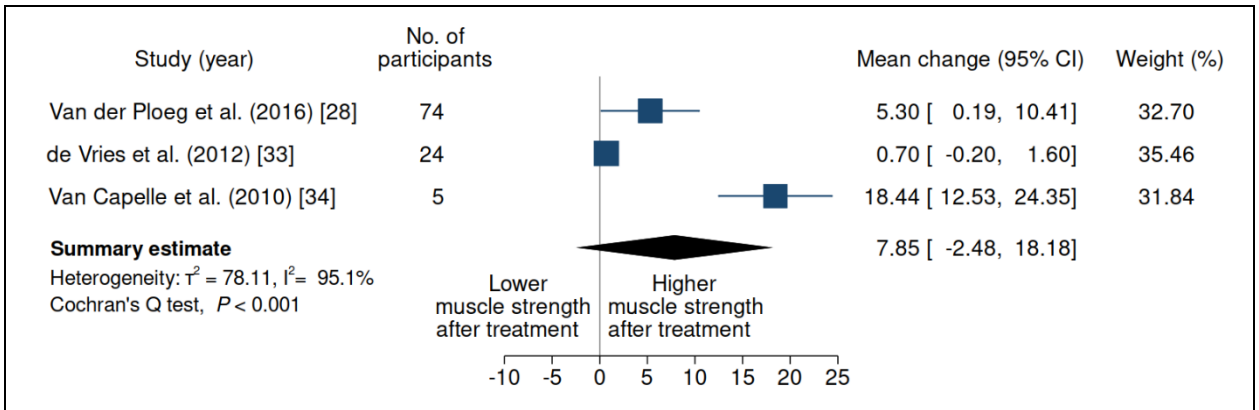
Six studies evaluated WGMS scores, as shown in Table 2 [13,27,30,31,40,43] (results shown in supplementary table S5). The data suggest that ERT had no effect on the WGMS score in any of the included studies. Certainty of evidence was very low (supplementary table S6), mainly due to the imprecision of the results of the included studies.

### 3.3. Upper-Limb Strength

Nine studies evaluated strength in the upper limbs, but did so very heterogeneously (supplementary table S7). Although several studies carried out strength assessment according to the Medical Research Council (MRC) scale [13,30,33,46], they reported different methods of calculating it, evaluated different muscle groups, and some did not evaluate upper and lower limbs separately, limiting the comparability of this outcome. Thereby, muscle strength was evaluated through a meta-analysis in relation to two variables: handheld dynamometry and the Quick Motor Function Test. Handheld dynamometry was evaluated in 2 of 9 studies, without significant differences (mean change 244.05 (95% CI -151.18, 639.27)) (Figure 4), with considerable heterogeneity between studies; the Quick Motor Function Test was evaluated in 3 of 9 studies, without a significant difference (mean change 7.85 (95% CI -2.48, 18.18)) (Figure 5), with substantial heterogeneity between studies and very low certainty of evidence (supplementary table S8).



**Figure 4.** Evaluation of handheld dynamometry in patients with late-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa. Weights are inverse-variance weights and are proportional to the contribution of each study to the summary estimate.  $I^2$  is the fraction of variance that is due to statistical heterogeneity and not chance.  $\tau^2$  denotes the between-study variance

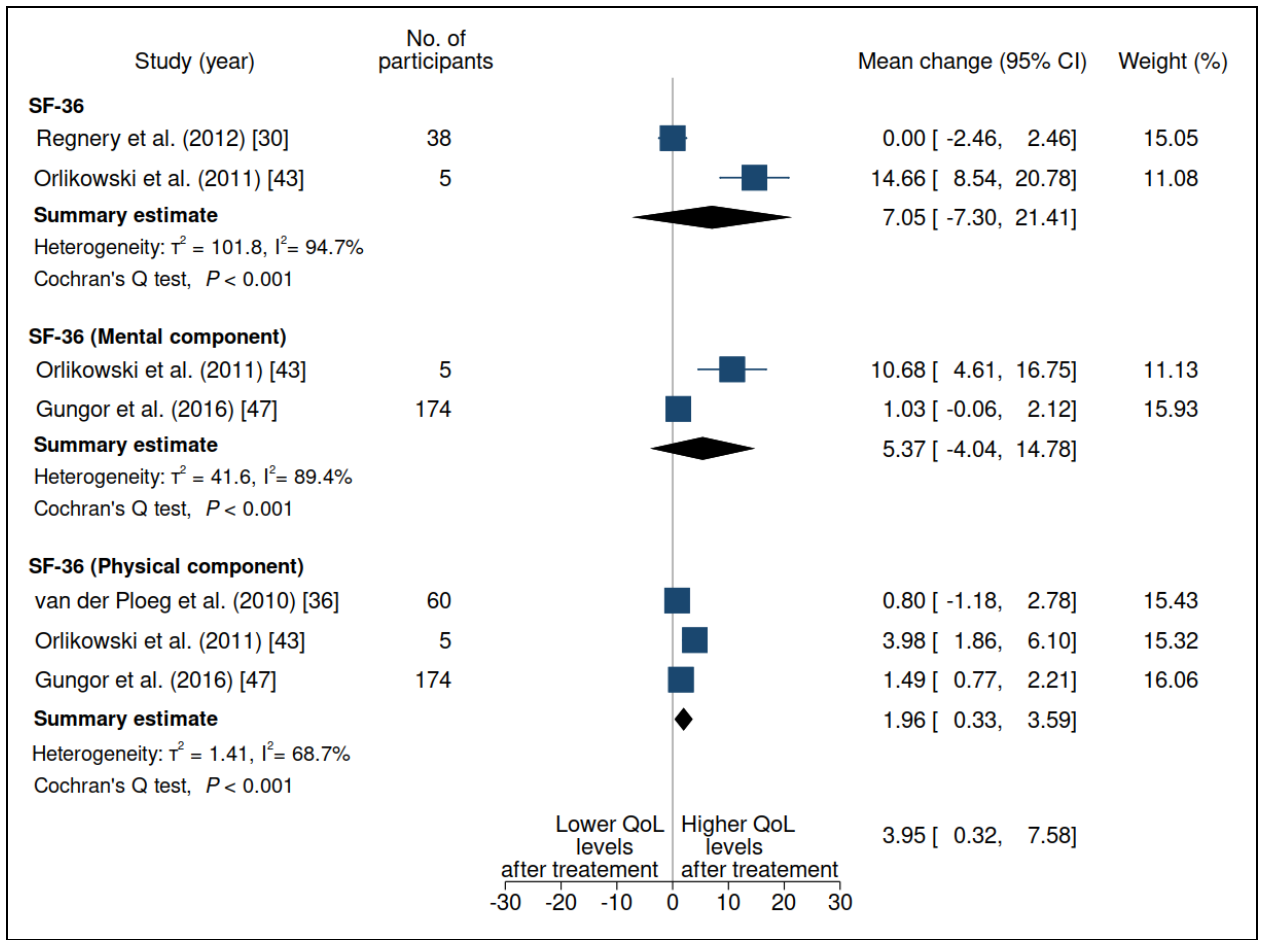


**Figure 5.** Evaluation of the Quick Motor Function Test in patients with late-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa. Weights are inverse-variance weights and are proportional to the contribution of each study to the summary estimate.  $I^2$  is the fraction of variance that is due to statistical heterogeneity and not chance.  $\tau^2$  denotes the between-study variance

### 3.4. Quality of Life

Six studies evaluated this outcome; the meta-analysis of their results is shown in Figure 6 and detailed in supplementary table S9. The instrument most commonly used to assess QOL was the Medical Outcome Study 36-item Short Form Health Survey, or SF-36 questionnaire [13,30,36,43,47]. The SF-36 is a generic instrument that has been widely used, has been translated into many languages, and has been shown to have good reliability and validity. Strothotte et al. [13] was excluded from the meta-analysis due to incomplete data available, and van der Ploeg et al. (2016) was excluded due to the use of the Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL) [28].

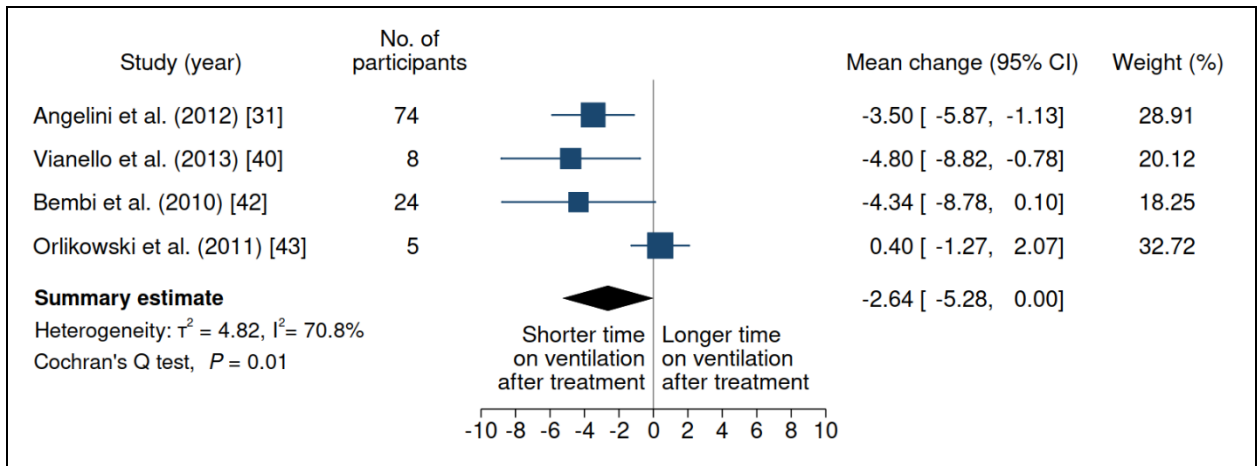
There were no differences in overall QOL (mean change 7.05 (95% CI -7.30, 21.41)) or in the mental component of the SF-36 (mean change 5.37 (95% CI -4.04, 14.78)), with considerable heterogeneity. However, there was a difference in the physical component (mean change 1.96 (95% CI 0.33, 3.59)) (Figure 6), with substantial heterogeneity and very low certainty of evidence (supplementary table S10).



**Figure 6.** Evaluation of the quality of life of patients with late-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa. Weights are inverse-variance weights and are proportional to the contribution of each study to the summary estimate.  $I^2$  is the fraction of variance that is due to statistical heterogeneity and not chance.  $\tau^2$  denotes the between-study variance.

### 3.5. Time on Ventilation

Six studies evaluated this outcome in LOPD; a synthesis of their results is shown in Figures 7 and supplementary table S11. Two studies [30,33] were not included in the meta-analysis due to a lack of data. There was weak evidence indicating that ERT, on average, is associated with a positive effect on TOV, despite substantial heterogeneity between studies and low certainty of evidence (supplementary table S12) (mean change  $-2.64$  (95% CI  $-5.28, 0.00$ )).



**Figure 7.** Evaluation of the time on ventilation of patients with late-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa. Weights are inverse-variance weights and are proportional to the contribution of each study to the summary estimate.  $I^2$  is the fraction of variance that is due to statistical heterogeneity and not chance.  $\tau^2$  denotes the between-study variance.

### 3.6. Safety

#### 3.6.1. Adverse Events

Several studies have assessed the safety profile of ERT concerning the presence of adverse events (AEs) and infusion-associated reactions (IARs), as shown in Table 4 and supplementary table S13 [13,28–31,33,34,36,39,40,42–45]. The reported AEs are tachycardia, desaturation, malaise, chills, facial erythema, erythema at the enzyme infusion site, urticarial reactions, hyperhidrosis, chest discomfort, vomiting, systemic arterial hypertension, flu-like symptoms, pruritus, bronchospasm, and hyperthermia. Certainty of evidence is presented in supplementary table S14.

In the study by van der Ploeg et al. (2016) [28], there was only one severe AE (not specified), unrelated to treatment. Mild and moderate AEs occurred in 35.5% of patients, with 25% experiencing IARs. The incidence of IARs reported by de Vries et al. (2017) [45] was 18% (13/73 patients), the most common being malaise, chills, and hyperthermia. In another study by the same author [33], 12/69 patients (17%) developed an infusion reaction; however, only three patients remained symptomatic after administration of antihistamines and corticosteroids.

Angelini et al. (2012) [31] reported the following adverse reactions to ERT, occurring in 4/74 patients (6%) and considered of moderate intensity: facial erythema, erythema at the infusion site, flu-like symptoms, generalized pruritus, and bronchospasm (also described by Bembi et al. [42]). The symptoms were controlled with antihistamines. In another study by Orlikowski et al. with five patients, 58 mild to moderate AEs were described after starting treatment, including erythema and hyperthermia.

In the LOTS RCT, the ERT group and the placebo group had similar frequencies of severe AEs, treatment-related events, and infusion reactions (supplementary table S13). The treatment group had a higher frequency of mild to moderate AEs, which did not prevent the continuation of treatment. Urticiform reactions (also described by Bembi et al. [42]), hyperhidrosis, chest discomfort, flushing, vomiting, and increased blood pressure occurred in up to 8% of patients treated with alglucosidase alfa, and were not reported in the placebo group. These findings were corroborated by an extension study with the same population (LOTS Extension) [29]. In addition, Forsha et al. [44], using data obtained in the LOTS study, evaluated only the safety of ERT regarding cardiovascular events that occurred after the initiation of alglucosidase alfa, and found no significant difference between the treatment and placebo groups in change in ejection fraction ( $p = 0.8$ ), PR interval ( $p = 0.71$ ), ventricular mass ( $p = 0.71$ ), or QRS duration ( $p = 0.67$ ).

In the study by Kuperus et al. [39], 19 patients (22%) had at least one AE, all of which were controlled by a reduced infusion rate or premedication (antihistamines or corticosteroids). ERT was discontinued in four patients, but in only one for safety reasons (a patient with a history of autoimmune diseases and drug allergies before treatment developed multiple IARs). AEs have also been described in the study by Strothotte et al. [13], not included in meta-analysis due to incomplete data, and by Regnery et al. [30]: erythema, tachycardia, desaturation, rash, and pruritus, with no deaths occurring during the 12 and 36 months, respectively, of these studies. In the study by Vianello et al. [40], no AE has been described. In the study by van Capelle et al. [34], five patients were treated with ERT for 3 years and no AEs were observed in any of the 390 total intravenous infusions.

**Table 4.** Summary estimates for incidence of safety outcomes of enzyme replacement therapy for patients with late-onset Pompe disease.

Outcome	Studies	Participants	P <sub>Q</sub>	I <sup>2</sup>	Summary IR (95% CI)	
					Random-Effects Model	Fixed-Effects Model
Mortality	9	675	0.66	38.9	0.44 (0.15 to 1.28)	0.56 (0.31 to 1.01)
AB+	7	323	<0.001	94.7	42.63 (24.07 to 75.49)	35.28 (31.41 to 39.62)
AE	3	139	<0.001	97.4	30.93 (2.96 to 323.51)	26.59 (21.0 to 33.67)
SAE	5	367	<0.001	89.7	4.19 (0.63 to 27.69)	2.32 (1.52 to 3.57)
IAR	4	43	<0.001	97.2	3.03 (0.03 to 305.58)	23.71 (16.26 to 34.58)
Patients with IAR	7	274	<0.001	94.1	6.58 (1.67 to 25.93)	6.69 (5.20 to 8.60)

\* AE = adverse event. SAE = serious adverse event. IAR = infusion-associated reaction. AB+ = presence of anti-alglucosidase alfa antibodies. P<sub>Q</sub> denotes the *p*-value for Cochran's Q test. I<sup>2</sup> is the fraction of variance that is due to statistical heterogeneity and not chance. 95% CI = 95% confidence interval. IR = incidence rate (expressed in number of events per 100 person-years).

### 3.6.2. Mortality

Data on mortality were described in nine studies (Table 4 and supplementary table S15); however, only five described the occurrence of the event [31,33,36,39,43]. In the study conducted by Orlikowski et al. [43] with five patients, there was one death due to tracheal hemorrhage not related to treatment. In the study with the highest overall mortality rate, Kuperus et al. [39], 1/19 patients died of respiratory failure at 56 years of age, 1.1 years after discontinuing ERT for personal reasons. Another 6/19 patients on ERT died, though no deaths were considered treatment-related. The incidence rate of death (events per person-year) across all included studies was 4.4 events per 1000 person-years (95% CI 1.5 to 12.8).

### 3.6.3. Anti-Alglucosidase Alfa Antibodies

Data on anti-alglucosidase alfa antibody (Ab) titers for patients receiving ERT are shown in Table 5. Although most patients presented with elevated Ab titers, few showed a reduction in response to treatment or higher incidence of AEs. The most in-depth evaluation of Ab titers for patients receiving ERT was by de Vries et al. (2017) [45], and this study will therefore be described in greater detail. The patients were divided into three groups, according to their respective Ab titers: the first, of 16 patients, corresponded to high titers (>1: 31,250); the second, of 29 patients, corresponded to moderate titers (1: 1250 to <1: 31,250); the third, of 28



patients, to low titers (0 to <1: 1250). Three patterns of progression were observed concerning anti-ERT Ab titers; in the vast majority of patients (97%), titers either decreased or remained stable after 12 months of treatment, except in two patients, one of whom belonged to the group with the highest titers and the other to intermediate titers. Using the combined score of the MRC scale and the standing FVC, the authors compared treatment responses between the three Ab titer groups and found no significant differences between them, whether at baseline or after 3 years of treatment ( $p = 0.35$  and  $p = 0.38$ , respectively). In one patient with high titers, the Ab had neutralizing effects on the enzyme, with a decline in FVC and strength. De Vries et al. (2017) [45] concluded, therefore, that there was a relationship between anti- $\alpha$ -glucosidase alfa Ab titers and the development of AEs (statistical analysis not shown). Only 1/28 (4%) patients in the low-titer group had AEs, while 5/29 (17%) in the intermediate-titer group and 7/16 (44%) in the high-titer group experienced them.

**Table 5.** Antibody titers for patients with late-onset Pompe disease receiving enzyme replacement therapy, reduction in response to treatment, and incidence of AEs.

Study	N of Patients	N Ab Titer $\geq$ 1:250	Method of Measuring Ab	Reduced Response to Treatment	AEs Attributable to Ab Presence
Angelini et al. (2012) [31]	15	11	N/A	N/E	Yes ( $n = 1$ )
de Vries et al. (2017) [45]	73	46	Van Gelder et al. (2014) [48]	Yes ( $n = 1$ )	Yes
Kuperus et al. (2017) [39]	73	44	Van Gelder et al. (2014) [48]	Yes ( $n = 1$ )	N/E
Orlikowski et al. (2011) [43]	5	5	N/A	No	N/E
Regnery et al. (2012) [30]	38	38	N/A	Yes ( $n = 1$ )	N/E
van Capelle et al. (2010) [34]	5	5	N/A	No	N/E
Van der Ploeg et al. (2010) [36]	59	59	Kishnani et al. (2006) [49]	N/E	No
Van der Ploeg et al. (2012) [29]	59	59	Kishnani et al. (2006) [49]	Yes ( $n = 2$ )	No

\* AE = adverse event. Ab = anti- $\alpha$ -glucosidase alfa antibodies (measured by different methods). N/A = not available. N/E = not evaluated.

### 3.7. Risk of Bias and Quality of Included Studies

The risk of bias of the included NRSI is shown in Figure 8. The RCT included had some concerning issues, such as an imbalance in age at baseline and possible conflict of interest of the investigators. Most included articles showed a moderate to severe risk of bias, independently of the study design; only one showed a critical risk of bias [46].

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Angelini (2009)	+	+	+	+	+	-	+	-
Angelini (2012)	X	X	-	+	-	-	+	X
Bembi (2010)	-	+	+	+	+	-	+	-
de Vries (2012)	-	+	+	+	+	-	+	-
de Vries (2016)	-	+	+	+	+	-	+	-
Furusawa (2011)	X	+	+	+	+	-	+	X
Gungor (2016)	X	+	+	+	+	-	+	X
Kuperus (2017)	X	+	+	+	+	X	X	X
Montagnese (2015)	X	+	+	+	+	-	+	X
Orlikowski (2011)	X	+	+	+	+	-	+	X
Papadimas (2011)	!	+	+	+	+	-	-	!
Ravaglia (2010)	-	+	+	+	+	-	+	-
Ravaglia (2012)	X	X	+	+	+	-	+	X
Regnery (2012)	-	+	+	+	+	-	+	-
Strothotte (2010)	X	+	+	+	+	-	+	X
Van Capelle (2010)	X	+	+	+	+	-	+	X
Van der Ploeg (2012)	-	+	+	+	+	-	+	-
Van der Ploeg (2016)	-	+	+	+	+	-	+	-
Viano (2013)	-	+	+	+	+	-	+	-
Witkowski (2018)	X	+	+	+	+	-	+	X

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias due to selection of participants.  
D3: Bias in classification of interventions.  
D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias in measurement of outcomes.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
! Critical  
X Serious  
- Moderate  
+ Low

**Figure 8.** Risk of bias of included studies evaluated through the ROBINS-I tool.

### 3.8. Certainty of Evidence by Outcomes

All outcomes were assessed for certainty of evidence, with low certainty only for TOV. All other outcomes had very low certainty of evidence, mainly due to the uncontrolled observational design of the included studies, with data from secondary outcomes. A full analysis is available in the SM.

## 4. Discussion

LOPD is a rare, serious disease with no specific treatment available other than ERT. Interpretation of the available evidence must always consider these facts. Given that only one double-blind RCT of GAA ERT for LOPD has been conducted [36], prospective observational trials were also evaluated in this review. The included studies all had small sample sizes (which is to be expected given the rarity of LOPD), as well as different ages (children, adolescents, and adults), stages, durations of disease burden prior to start of ERT, and phenotypic manifestations. Among the outcomes evaluated for LOPD, we showed a benefit for 6MWT, as also demonstrated in a previous meta-analysis [50]. Otherwise, this was the first meta-analysis to evaluate the effect of ERT on TOV and QOL. An improvement in functional capacity, measured through FVC, was not confirmed.

Two systematic reviews have already been published on the efficacy of alglucosidase alfa, neither of which assessed safety directly [14,50]: the first one in 2013, by Toscano et al. [14], and the second one in 2017, by Schoser et al. [50]. The latter included 22 papers (of which 10 were included in the present review), comprising case series and retrospective studies, with or without a control group, and evaluated 6MWT, FVC, and mortality by conducting a meta-analysis. The average age of patients included in the review was 46 years. [50] Toscano et al. included 21 papers (of which 14 were included in the present review), also comprising case series and retrospective studies, with or without a control group. They evaluated, among other outcomes, 6MWT, FVC, the need for ventilatory support, and QOL, with most patients aged between 40 and 59 years (44%); any improvement was considered meaningful, without defined criteria for clinical relevance [14]. Our review included 22 papers only with prospective data, excluding case series, and the mean age of the included participants was 42.8 years (range, 7 to 76.3 years), with 32.5 months of follow-up.

The systematic review carried out by Toscano et al. [14] evaluated FVC for 124 treated patients and identified an improvement in 51.6%, stable disease in 13.7%, and decline in 34.7%. There was no correlation between the duration of treatment and improvement in lung capacity, with no description of comparison with a control group. Likewise, the meta-analysis carried out by Schoser et al. [50] demonstrated a beneficial effect of ERT on FVC in groups receiving alglucosidase alfa; their conclusion was based on an analysis using a fixed-effect model, which is not considered the best method of evaluating studies with heterogeneous populations. The results showed that untreated patients had a 2.3% decline in FVC% after 12 months and 6.2% after 4 years; treated patients had an initial increase in FVC% of 1.4% after 2 months, with a return to baseline FVC% and a slight decline in follow-up, with data not detailed. The difference in efficacy between control (a historical cohort without treatment) and treated patients varied from 4.5% after 1 year to 6% at 4 years, and therefore cannot be considered clinically significant. Our data, retrieved from 348 patients, do not confirm the findings of Schoser et al., suggesting that there is little effect of ERT on FVC.

Our results confirm a previously published meta-analysis concerning the effect of ERT on 6MWT (mean change 36.6 m (95% CI 10.72, 62.48)). Schoser et al. [50] demonstrated a beneficial effect of ERT on 6MWT in the groups receiving alglucosidase alfa at 12 months, with an average improvement 43 m greater than in controls, based on data from 171 patients undergoing treatment in comparison to a historical cohort without treatment. Toscano et al. [14] also included the 6MWT among their outcomes of interest and reported data from 122 patients, of which 77.9% improved, 8.2% stabilized, and 13.9% worsened. We found an increase of 36 m in this outcome, above the 26 m cutoff considered clinically relevant, and the improvement in walking distance described in the included articles ranged from 33 to 1000 m. The inclusion of the results from Bembi et al. (2010) [42] for this outcome highlights the issue of early intervention, as the greatest benefit of intervention was seen in the young group, which is of fundamental importance for the analysis of the available evidence, since additional benefits or a greater effect size may not have been found in other studies due to the inclusion of patients with established disease and very heterogeneous age at initiation of treatment.

Our study also indicates a beneficial effect of ERT on the physical component of QOL (mean change 1.96 (95% CI 0.33, 3.59)), and this improvement in endurance has positive aspects in making patients less dependent on caregivers. However, it bears stressing that generic QOL instruments were used, as there is no specific validated instrument for assessing the QOL of patients with PD. One systematic review without meta-analysis also evaluated QOL [14], and all included studies in this systematic review with  $n \geq 5$  were included in our search. In addition, 9 of the 21 included articles evaluated QOL, with 156 patients evaluated for this outcome using the SF-36 questionnaire. Qualitative synthesis of these studies showed that only 13/156 patients (8.3%) improved their QOL scores after treatment.

This is the first meta-analysis to show a trend toward a beneficial effect of ERT on TOV (mean change -2.64 h (95% CI -5.28, 0.00)), although previous systematic reviews have evaluated this outcome in different ways. In Schoser et al. [50], the percentage of patients dependent on ventilation varied between 14 and 100%, which is considered very high, due to

the early age of the sample. They also reported that the number of patients requiring ventilation was maintained in patients treated with ERT, compared to a historical cohort that presented an increased proportion of patients using ventilation (data not provided by Schoser et al.)—with great heterogeneity between studies, however. Toscano et al. [14] evaluated data from 66 patients and demonstrated that ERT resulted in an improvement in the need for MV in 59.1% of patients, stabilization in 36.4% of patients, and worsening in only 4.5% of patients. Regarding the need for non-invasive ventilation, 64.1% improved, 32.1% stabilized, and 3.8% worsened (data not detailed). In our study, 265 patients were on any type of ventilatory support.

Concerning mortality, our study showed an incidence rate of 4.4/1000 events per person-year of patients with LOPD treated with ERT, which is considered very low. A previous systematic review with meta-analysis [50] was able to estimate that patients on ERT had a lower mortality rate compared to those not treated, using mortality data from included studies. It is important to note that the results of this study should be interpreted with caution, as the methodological steps followed by authors were not clearly mentioned.

Schoser et al. included six observational studies [31,32,43,46,51,52], of which only one [51] presented comparative data between a group on alglucosidase alfa ERT and untreated controls. According to this meta-analysis, the summary measure showed a 79% reduction in risk of death for those patients on alglucosidase alfa (HR = 0.21 (95% CI 0.11; 0.41)). However, it should be noted that the other studies, which were non-comparative case series, might have led to an overestimation of the effect. Although this study corrected the meta-analysis by covariables (meta-regression adjusted for age, sex, and severity of PD) and interpreted the sources of heterogeneity, the review had a serious risk of bias, according to the AMSTAR-2 tool. Gungor et al. (2013) [51] showed a 59% reduced risk of death for those patients on alglucosidase alfa compared to those who did not receive the therapy (HR = 0.41 (95% CI 0.19; 0.87)). This analysis was adjusted for age, sex, country of residence, and severity of PD. The other studies were case series, with no comparator group, reported a small number of deaths, and did not discuss whether these were related to treatment (absolute frequency in the five studies: 3 deaths among 151 patients). Gungor et al. (2013) [51] was the only study with a comparator group and cohort adjusted for potential confounders.

Although treatment-emergent or infusion-related AEs are common in ERT recipients, in most cases, these are mild and easily treatable. The development of IgG antibodies to alglucosidase alfa is also frequent; however, it does not seem to be related to the presence or absence of AEs or to the effect of treatment, although the measures used may not be sensitive enough to identify these. In IOPD, where the outcome is clearer, there is a direct correlation between patients with highly sustained and sustained intermediate Ab titers and clinical outcome. Therefore, more studies in LOPD are needed evaluating outcome measures that have the ability to capture small changes caused by ERT on them [53]. A systematic review conducted by Toscano et al. [14] described AEs as mostly mild to moderate in 303 patients undergoing treatment, with severe AEs reported in only four patients, all in studies included in the present article. They also reported the development of antibodies in 128 patients, three of whom had an anaphylactic reaction. It bears stressing that the evidence for safety is low, but although these studies have already reached a substantial length of follow-up, ERT is generally understood to be safe. No studies have demonstrated, for example, the effectiveness of physical therapy as the sole treatment strategy for these patients.

The included studies were highly heterogeneous, enrolling patients from different age groups and with different disease severities. Therefore, the findings of this review and meta-analysis should be interpreted with caution. In addition, most included studies were non-randomized studies of interventions, with low methodological quality, no comparison group, or comparison with a historical cohort. Another challenge is incompletely reported data, as publication bias was present. Usually, data from secondary outcomes were poorly reported, as studies were not designed to measure them. In most cases, however, conclusions were made without showing full data and results. Proper reporting of data is essential. One strength of the present study was that we included only prospective trials, in an attempt to avoid memory and

selection bias. Prospective trials also have the advantage of collecting data accordingly with the predefined outcomes of interest, which does not happen in retrospective trials.

In conclusion, alglucosidase alfa effectively increases the distance achieved in 6MWT, improves the physical component of QOL, and may decrease TOV in treated patients. Stabilization of functional capacity, measured through FVC, was not confirmed. The treatment is safe in the studied population, with generally mild adverse events. Further studies could evaluate the impact of the duration of follow-up in the included studies, taking into consideration that the efficacy of ERT may present some secondary decline after 3 to 5 years of treatment [54]. Moreover, the age at ERT initiation is an important aspect that should be addressed in future reviews.

**Supplementary Materials:** The following are available online at [www.mdpi.com/xxx/s1](http://www.mdpi.com/xxx/s1), Table S1: Evaluation of the effect of enzyme replacement therapy on forced vital capacity in late-onset Pompe disease; Table S2: GRADEpro of forced vital capacity outcome; Table S3: Evaluation of the effect of enzyme replacement therapy on 6-minute walking test in late-onset Pompe disease; Table S4: GRADEpro of 6-minute walking test outcome; Table S5: Evaluation of the effect of enzyme replacement therapy on Walton & Gardner-Medwin scale scores in late-onset Pompe disease; Table S6: GRADEpro of Walton & Gardner-Medwin Scale outcome; Table S7: Evaluation of the effect of enzyme replacement therapy on upper limb strength in late-onset Pompe disease; Table S8: GRADEpro of upper limb strength outcome (assessed with QMFT and HHD); Table S9: Evaluation of the effect of enzyme replacement therapy on quality of life in late-onset Pompe disease; Table S10: GRADEpro of quality of life outcome (assessed with SF-36); Table S11: Evaluation of the effect of enzyme replacement therapy on time on ventilation in late-onset Pompe disease; Table S12: GRADEpro of time on ventilation; Table S13. Safety assessment of enzyme replacement therapy for patients with late-onset Pompe disease; Table S14: GRADEpro of safety outcomes; Table S15: GRADEpro of mortality.

**Author Contributions:** Conceptualization, A.D.D. and I.V.D.S.; Methodology, A.D.D., T.V.P., H.A.O.J. and I.V.D.S.; Software, T.V.P.; Formal Analysis, T.V.P.; Selection stage, A.P.P.J. and C.B.T.G.; Data extraction, A.D.D. and B.C.K.; Writing—Original Draft Preparation, A.D.D.; Writing—Review and Editing, A.P.P.J., P.S.K., J.C.L.J. and H.A.O.J.; Supervision, H.A.O.J.; Project Administration, I.V.D.S.; Funding Acquisition, I.V.D.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Event Incentive Fund (FIPE/HCPA), grant number (protocol code) 2019-0495, by the Pro-BIC HCPA/CNPq Undergraduate Research Program, and by Casa dos Raros, Center for Comprehensive Care and Training in Rare Diseases. The funding body had no role in the design of the study, in the collection, analysis, and interpretation of data, or in writing the manuscript. T.V.P. is funded by the Chevening Scholarship Programme (Foreign and Commonwealth Office, UK).

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (protocol code 2019-0495, date of approval 11/Feb/2020) and Plataforma Brasil (protocol code 20996919000005327, date of approval 11/Feb/2020).

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** The datasets analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

**Conflicts of Interest:** P.S.K. has received research/grant support from Sanofi Genzyme, Valerion Therapeutics, Shire Pharmaceuticals, and Amicus Therapeutics. P.S.K. has received consulting fees and honoraria from Sanofi Genzyme, Shire Pharmaceuticals, Amicus Therapeutics, Vertex Pharmaceuticals, Maze Therapeutics, JCR Pharmaceutical and Asklepios BioPharmaceutical, Inc. (AskBio). P.S.K. is a member of the Pompe and Gaucher Disease Registry Advisory Board for Sanofi Genzyme, Amicus Therapeutics, and Baebies. P.S.K. has equity in Asklepios Biopharmaceutical, Inc. (AskBio), which is developing gene therapy for Pompe disease and Maze Therapeutics, which is developing small molecule in Pompe disease. All other authors declare that they have no competing interests.

#### Abbreviations

6MWT 6 min walking test

ABC	approximate Bayesian computation model
AE	adverse event
CI	confidence interval
OPD	infantile-onset Pompe disease
ERT	enzyme replacement therapy
FVC	forced vital capacity
GAA	acid alpha-glucosidase
GLMM	generalized linear mixed model
IAR	infusion-associated reaction
IgG	immunoglobulin G
IR	incidence rate
LOPD	late-onset Pompe disease
LOTS	late-onset treatment study
ML	maximum likelihood
MRC	Medical Research Council
NB	newborn
NRSI	non-randomized studies of interventions
PD	Pompe disease
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory™
PICO	patients, intervention, control, outcome
QOL	quality of life
RCT	randomized clinical trial
REML	restricted maximum-likelihood estimator
RoB	Risk of Bias tool
ROBINS-I	Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions tool
SM	Supplementary Material
TOV	time on ventilatory support
WGMS	Walton and Gardner-Medwin Scale

## References

1. Llerena, J.C.; Horovitz, D.M.; Marie, S.K.; Porta, G.; Giugliani, R.; Rojas, M.V.; Martins, A.M.; Brazilian Network for Studies in Pompe Disease (ReBrPOM). The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J. Pediatr.* **2009**, *155*, S47–S56. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.07.006>.
2. Levine, J.C.; Kishnani, P.S.; Chen, Y.T.; Herlong, J.R.; Li, J.S. Cardiac remodeling after enzyme replacement therapy with acid alpha-glucosidase for infants with Pompe disease. *Pediatr. Cardiol.* **2008**, *29*, 1033–1042. <https://doi.org/10.1007/s00246-008-9267-3>.

3. Slonim, A.E.; Bulone, L.; Goldberg, T.; Minikes, J.; Slonim, E.; Galanko, J.; Martiniuk, F. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve* **2007**, *35*, 70–77. <https://doi.org/10.1002/mus.20665>.
4. Geel, T.M.; McLaughlin, P.M.; de Leij, L.F.; Ruiters, M.H.; Niezen-Koning, K.E. Pompe disease: Current state of treatment modalities and animal models. *Mol. Genet. Metab.* **2007**, *92*, 299–307. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.07.009>.
5. Winchester, B.; Bali, D.; Bodamer, O.A.; Caillaud, C.; Christensen, E.; Cooper, A.; Cupler, E.; Deschauer, M.; Fumić, K.; Jackson, M.; et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: Report from an international consensus meeting. *Mol. Genet. Metab.* **2008**, *93*, 275–281. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.09.006>.
6. Bembi, B.; Cerini, E.; Danesino, C.; Donati, M.A.; Gasperini, S.; Morandi, L.; Musumeci, O.; Parenti, G.; Ravaglia, S.; Seidita, F.; et al. Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology* **2008**, *71*, S4–S11. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31818da91e>.
7. Chen, M.; Zhang, L.; Quan, S. Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, *11*, CD011539. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011539.pub2>.
8. Llerena Junior, J.C.; Nascimento, O.J.; Oliveira, A.S.; Dourado Junior, M.E.; Marrone, C.D.; Siqueira, H.H.; Sobreira, C.F.; Dias-Tosta, E.; Werneck, L.C. Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. *Arq Neuropsiquiatr.* **2016**, *74*, 166–176. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150194>.
9. Burton, B.K.; Charrow, J.; Hoganson, G.E.; Fleischer, J.; Grange, D.K.; Braddock, S.R.; Hitchins, L.; Hickey, R.; Christensen, K.M.; Groepper, D.; et al. Newborn Screening for Pompe Disease in Illinois: Experience with 684,290 Infants. *Int. J. Neonatal Screen.* **2020**, *6*, 4. <https://doi.org/10.3390/ijns6010004>.
10. Ficiocioglu, C.; Ahrens-Nicklas, R.C.; Barch, J.; Cuddapah, S.R.; DiBoscio, B.S.; DiPerna, J.C.; Gordon, P.L.; Henderson, N.; Menello, C.; Luongo, N.; et al. Newborn Screening for Pompe Disease: Pennsylvania Experience. *Int. J. Neonatal Screen.* **2020**, *6*, 89. <https://doi.org/10.3390/ijns6040089>.
11. Klug, T.L.; Swartz, L.B.; Washburn, J.; Brannen, C.; Kiesling, J.L. Lessons Learned from Pompe Disease Newborn Screening and Follow-up. *Int. J. Neonatal Screen.* **2020**, *6*, 11. <https://doi.org/10.3390/ijns6010011>.
12. Momosaki, K.; Kido, J.; Yoshida, S.; Sugawara, K.; Miyamoto, T.; Inoue, T.; Okumiya, T.; Matsumoto, S.; Endo, F.; Hirose, S.; et al. Newborn screening for Pompe disease in Japan: Report and literature review of mutations in the GAA gene in Japanese and Asian patients. *J. Hum. Genet.* **2019**, *64*, 741–755. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0603-7>.
13. Strothotte, S.; Strigl-Pill, N.; Grunert, B.; Kornblum, C.; Eger, K.; Wessig, C.; Deschauer, M.; Breunig, F.; Glocker, F.X.; Vielhaber, S.; et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J. Neurol.* **2010**, *257*, 91–97. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5275-3>.
14. Toscano, A.; Schoser, B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *J. Neurol.* **2013**, *260*, 951–959. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6636-x>.
15. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Int. J. Surg.* **2021**, *88*, 105906. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2021.105906>.
16. Plotkin, S.R.; Davis, S.D.; Robertson, K.A.; Akshintala, S.; Allen, J.; Fisher, M.J.; Blakeley, J.O.; Widemann, B.C.; Ferner, R.E.; Marcus, C.L.; et al. Sleep and pulmonary outcomes for clinical trials of airway plexiform neurofibromas in NF1. *Neurology* **2016**, *87*, S13–S20. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002933>.
17. Rozov, T.; Silva, F.A.; Santana, M.A.; Adde, F.V.; Mendes, R.H.; Group, B.C.F.M.S. A first-year dornase alfa treatment impact on clinical parameters of patients with cystic fibrosis: The Brazilian cystic fibrosis multicenter study. *Rev. Paul. Pediatr.* **2013**, *31*, 420–430. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822013000400002>.
18. Schrover, R.; Evans, K.; Giugliani, R.; Noble, I.; Bhattacharya, K. Minimal clinically important difference for the 6-min walk test: Literature review and application to Morquio A syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* **2017**, *12*, 78. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0633-1>.
19. Schwarzer, G.; Chemaitelly, H.; Abu-Raddad, L.J.; Rücker, G. Seriously misleading results using inverse of Freeman-Tukey double arcsine transformation in meta-analysis of single proportions. *Res. Synth. Methods* **2019**, *10*, 476–483. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1348>.
20. Kwon, D.; Reis, I.M. Simulation-based estimation of mean and standard deviation for meta-analysis via Approximate Bayesian Computation (ABC). *BMC Med. Res. Methodol.* **2015**, *15*, 61. <https://doi.org/10.1186/s12874-015-0055-5>.

21. Pereira, T.V.; Patsopoulos, N.A.; Salanti, G.; Ioannidis, J.P. Critical interpretation of Cochran's Q test depends on power and prior assumptions about heterogeneity. *Res. Synth. Methods* **2010**, *1*, 149–161. <https://doi.org/10.1002/jrsm.13>.
22. Sterne, J.A.C.; Savović, J.; Page, M.J.; Elbers, R.G.; Blencowe, N.S.; Boutron, I.; Cates, C.J.; Cheng, H.Y.; Corbett, M.S.; Eldridge, S.M.; et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* **2019**, *366*, l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
23. Sterne, J.A.; Hernán, M.A.; Reeves, B.C.; Savović, J.; Berkman, N.D.; Viswanathan, M.; Henry, D.; Altman, D.G.; Ansari, M.T.; Boutron, I.; et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* **2016**, *355*, i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
24. Balshem, H.; Helfand, M.; Schünemann, H.J.; Oxman, A.D.; Kunz, R.; Brozek, J.; Vist, G.E.; Falck-Ytter, Y.; Meerpohl, J.; Norris, S.; et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J. Clin. Epidemiol.* **2011**, *64*, 401–406. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
25. Guyatt, G.H.; Oxman, A.D.; Vist, G.E.; Kunz, R.; Falck-Ytter, Y.; Alonso-Coello, P.; Schünemann, H.J.; Group, G.W. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* **2008**, *336*, 924–926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.
26. Guyatt, G.H.; Oxman, A.D.; Schünemann, H.J.; Tugwell, P.; Knottnerus, A. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J. Clin. Epidemiol.* **2011**, *64*, 380–382. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.011>.
27. Montagnese, F.; Barca, E.; Musumeci, O.; Mondello, S.; Migliorato, A.; Ciranni, A.; Rodolico, C.; De Filippi, P.; Danesino, C.; Toscano, A. Clinical and molecular aspects of 30 patients with late-onset Pompe disease (LOPD): Unusual features and response to treatment. *J. Neurol.* **2015**, *262*, 968–978. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7664-0>.
28. van der Ploeg, A.; Carlier, P.G.; Carlier, R.Y.; Kissel, J.T.; Schoser, B.; Wenninger, S.; Pestronk, A.; Barohn, R.J.; Dimachkie, M.M.; Goker-Alpan, O.; et al. Prospective exploratory muscle biopsy, imaging, and functional assessment in patients with late-onset Pompe disease treated with alglucosidase alfa: The EMBASSY Study. *Mol. Genet. Metab.* **2016**, *119*, 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.yimgme.2016.05.013>.
29. van der Ploeg, A.T.; Barohn, R.; Carlson, L.; Charrow, J.; Clemens, P.R.; Hopkin, R.J.; Kishnani, P.S.; Laforêt, P.; Morgan, C.; Nations, S.; et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol. Genet. Metab.* **2012**, *107*, 456–461. <https://doi.org/10.1016/j.yimgme.2012.09.015>.
30. Regnery, C.; Kornblum, C.; Hanisch, F.; Vielhaber, S.; Strigl-Pill, N.; Grunert, B.; Müller-Felber, W.; Glocker, F.X.; Spranger, M.; Deschauer, M.; et al. 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J. Inherit. Metab. Dis.* **2012**, *35*, 837–845. <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9451-8>.
31. Angelini, C.; Semplicini, C.; Ravaglia, S.; Bembi, B.; Servidei, S.; Pegoraro, E.; Moggio, M.; Filosto, M.; Sette, E.; Crescimanno, G.; et al. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J. Neurol.* **2012**, *259*, 952–958. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6293-5>.
32. Furusawa, Y.; Mori-Yoshimura, M.; Yamamoto, T.; Sakamoto, C.; Wakita, M.; Kobayashi, Y.; Fukumoto, Y.; Oya, Y.; Fukuda, T.; Sugie, H.; et al. Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: A 2-year follow-up study. *J. Inherit. Metab. Dis.* **2012**, *35*, 301–310. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9393-6>.
33. de Vries, J.M.; van der Beek, N.A.; Hop, W.C.; Karstens, F.P.; Wokke, J.H.; de Visser, M.; van Engelen, B.G.; Kuks, J.B.; van der Kooi, A.J.; Notermans, N.C.; et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: An open-label single-center study. *Orphanet J. Rare Dis.* **2012**, *7*, 73. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-73>.
34. van Capelle, C.I.; van der Beek, N.A.; Hagemans, M.L.; Arts, W.F.; Hop, W.C.; Lee, P.; Jaeken, J.; Frohn-Mulder, I.M.; Merkus, P.J.; Corzo, D.; et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: A three-year open-label study. *Neuromuscul. Disord.* **2010**, *20*, 775–782. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.07.277>.
35. Ravaglia, S.; Pichiecchio, A.; Ponzio, M.; Danesino, C.; Saeidi Garaghani, K.; Poloni, G.U.; Toscano, A.; Moglia, A.; Carlucci, A.; Bini, P.; et al. Changes in skeletal muscle qualities during enzyme replacement therapy in late-onset type II glycogenosis: Temporal and spatial pattern of mass vs. strength response. *J. Inherit. Metab. Dis.* **2010**, *33*, 737–745. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9204-5>.
36. van der Ploeg, A.T.; Clemens, P.R.; Corzo, D.; Escolar, D.M.; Florence, J.; Groeneveld, G.J.; Herson, S.; Kishnani, P.S.; Laforêt, P.; Lake, S.L.; et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N. Engl. J. Med.* **2010**, *362*, 1396–1406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909859>.



37. Angelini, C.; Semplicini, C.; Tonin, P.; Filosto, M.; Pegoraro, E.; Sorarù, G.; Fanin, M. Progress in Enzyme Replacement Therapy in Glycogen Storage Disease Type II. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **2009**, *2*, 143–153. <https://doi.org/10.1177/1756285609103324>.
38. Witkowski, G.; Konopko, M.; Rola, R.; Ługowska, A.; Ryglewicz, D.; Sienkiewicz-Jarosz, H. Enzymatic replacement therapy in patients with late-onset Pompe disease—6-Year follow up. *Neurol. Neurochir. Pol.* **2018**, *52*, 465–469. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2018.05.002>.
39. Kuperus, E.; Kruijshaar, M.E.; Wens, S.C.A.; de Vries, J.M.; Favejee, M.M.; van der Meijden, J.C.; Rizopoulos, D.; Brusse, E.; van Doorn, P.A.; van der Ploeg, A.T.; et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: A 5-year prospective study. *Neurology* **2017**, *89*, 2365–2373. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004711>.
40. Vianello, A.; Semplicini, C.; Paladini, L.; Concas, A.; Ravaglia, S.; Servidei, S.; Toscano, A.; Mongini, T.; Angelini, C.; Pegoraro, E. Enzyme replacement therapy improves respiratory outcomes in patients with late-onset type II glycogenosis and high ventilator dependency. *Lung* **2013**, *191*, 537–544. <https://doi.org/10.1007/s00408-013-9489-x>.
41. Ravaglia, S.; De Filippi, P.; Pichiecchio, A.; Ponzio, M.; Saeidi Garaghani, K.; Poloni, G.U.; Bini, P.; Danesino, C. Can genes influencing muscle function affect the therapeutic response to enzyme replacement therapy (ERT) in late-onset type II glycogenosis? *Mol. Genet. Metab.* **2012**, *107*, 104–110. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.05.016>.
42. Bembi, B.; Pisa, F.E.; Confalonieri, M.; Ciana, G.; Fiumara, A.; Parini, R.; Rigoldi, M.; Moglia, A.; Costa, A.; Carlucci, A.; et al. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J. Inherit. Metab. Dis.* **2010**, *33*, 727–735. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9201-8>.
43. Orlikowski, D.; Pellegrini, N.; Prigent, H.; Laforêt, P.; Carlier, R.; Carlier, P.; Eymard, B.; Lofaso, F.; Annane, D. Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscul. Disord.* **2011**, *21*, 477–482. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2011.04.001>.
44. Forsha, D.; Li, J.S.; Smith, P.B.; van der Ploeg, A.T.; Kishnani, P.; Pasquali, S.K.; Investigators, L.-O.T.S. Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. *Genet. Med.* **2011**, *13*, 625–631. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182142966>.
45. de Vries, J.M.; Kuperus, E.; Hoogeveen-Westerveld, M.; Kroos, M.A.; Wens, S.C.; Stok, M.; van der Beek, N.A.; Kruijshaar, M.E.; Rizopoulos, D.; van Doorn, P.A.; et al. Pompe disease in adulthood: Effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet. Med.* **2017**, *19*, 90–97. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.70>.
46. Papadimas, G.K.; Spengos, K.; Konstantinopoulou, A.; Vassilopoulou, S.; Vontzalidis, A.; Papadopoulou, C.; Michelakakis, H.; Manta, P. Adult Pompe disease: Clinical manifestations and outcome of the first Greek patients receiving enzyme replacement therapy. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **2011**, *113*, 303–307. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2010.12.005>.
47. Güngör, D.; Kruijshaar, M.E.; Plug, I.; Rizopoulos, D.; Kanters, T.A.; Wens, S.C.; Reuser, A.J.; van Doorn, P.A.; van der Ploeg, A.T. Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. *J. Inherit. Metab. Dis.* **2016**, *39*, 253–260. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9889-6>.
48. van Gelder, C.M.; Hoogeveen-Westerveld, M.; Kroos, M.A.; Plug, I.; van der Ploeg, A.T.; Reuser, A.J. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: The Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* **2015**, *38*, 305–314. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9707-6>.
49. Kishnani, P.S.; Nicolino, M.; Voit, T.; Rogers, R.C.; Tsai, A.C.; Waterson, J.; Herman, G.E.; Amalfitano, A.; Thurberg, B.L.; Richards, S.; et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J. Pediatr.* **2006**, *149*, 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.02.035>.
50. Schoser, B.; Stewart, A.; Kanters, S.; Hamed, A.; Jansen, J.; Chan, K.; Karamouzian, M.; Toscano, A. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurol.* **2017**, *264*, 621–630. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8219-8>.
51. Güngör, D.; Kruijshaar, M.E.; Plug, I.; D'Agostino, R.B.; Hagemans, M.L.; van Doorn, P.A.; Reuser, A.J.; van der Ploeg, A.T. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: Results from a prospective international observational study. *Orphanet J. Rare Dis.* **2013**, *8*, 49. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-49>.
52. Anderson, L.J.; Henley, W.; Wyatt, K.M.; Nikolaou, V.; Waldek, S.; Hughes, D.A.; Lachmann, R.H.; Logan, S. Effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with late-onset Pompe disease:

Results from the NCS-LSD cohort study. *J. Inherit. Metab. Dis.* **2014**, *37*, 945–952. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9728-1>.

53. Herbert, M.; Kazi, Z.B.; Richards, S.; Rosenberg, A.S.; Kishnani, P.S. Response to de Vries et al. *Genet. Med.* **2017**, *19*, 1281–1282. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.48>.
54. Harlaar, L.; Hogrel, J.Y.; Perniconi, B.; Kruijshaar, M.E.; Rizopoulos, D.; Taouagh, N.; Canal, A.; Brusse, E.; van Doorn, P.A.; van der Ploeg, A.T.; et al. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. *Neurology* **2019**, *93*, e1756–e1767. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008441>.

## BACK MATTER

**Table S1:** Evaluation of the effect of Enzyme Replacement Therapy on Forced Vital Capacity in late-onset Pompe Disease

Study	Patients (n)	FVC% Pre-ERT	FVC% Post-ERT	Mean change (p value)
		μ (sd)	μ (sd)	
Angelini et al. (2012)	68	65.2 (26.5)	66.5 (26.6)	N/A (p=0.22)
de Vries et al. (2012)	69	68.3 (median)	N/A	0.10 (95% CI -1 to 1.1; p=0.92)
Furusawa et al. (2012)	5	16.02 (17.71)	23.46 (24.5)	7.44 (95% CI -1.04 to 15.92)
Kuperus et al. (2017)	84	72.0	73.5	N/A
Montagnese et al. (2015)	13	71.69 (16.1)	68.0 (17.36)	-3.69 (95% CI -9.16 to 1.77)
Regnery et al. (2012)	28	80.27 (14.08)	77.19 (18.05)	-1.50 (95% CI -4.11 to 1.1)
Van Capelle et al. (2010)	5	68.49 (24.43)	71.83 (18.99)	3.34 (95% CI -2.48 to 9.16)
Van der Ploeg et al. (2012)	53	55.4 (14.4)	57.2 (16.2)	0.80 (95% CI -1.1 to 2.6)
Van der Ploeg et al. (2016)	15	76.4 (15.63)	77.6 (28.46)	1.80 (95% CI -7.3 to 10.9; p=0.67)
Vianello et al. (2013) A	8	37.0 (14.09)	37.86 (12.72)	0.86 (95% CI -1.26 to 2.97; p=0.48)

\*FVC=Forced Vital Capacity. ERT=Enzyme Replacement Therapy. sd=standard deviation. CI=Confidence Interval. N/A = not available.

**Table S2:** GRADEpro of Forced Vital Capacity

Certainty assessment						
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence
348 (10 observational studies) Mean 33.8 months	very serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>e</sup>	not serious	publication bias strongly suspected <sup>d</sup>	⊕○○○ VERY LOW

a. No randomization or control group; d. Studies sponsored by the pharmaceutical industry e. secondary outcome.

**Table S3:** Evaluation of the effect of Enzyme Replacement Therapy on 6-minute walking test in late-onset Pompe Disease

Study		Distance walked in the	Distance walked in the	Mean change (p value)
-------	--	------------------------	------------------------	-----------------------

	<b>Patients (n)</b>	<b>6MWT in meters Pre-ERT <math>\mu</math> (sd)</b>	<b>6MWT in meters Post-ERT <math>\mu</math> (sd)</b>	
Angelini et al. (2009)	5	305.82 (174.64)	341.0 (163.77)	N/A
Angelini et al. (2012)	58	320.0 (161.0)	383.0 (178.0)	N/A (p<0.0001)
Bembi et al. (2010) Adult	17	226.07 (192.77)	261.35 (190.52)	35.28 (95% CI -1.75 to 72.31 p=0.00)
Bembi et al. (2010) Juvenile	7	421.95 (283.3)	614.33 (233.1)	192.38 (95% CI 29.44 to 355.32)
Kuperus et al. (2017)	53			N/A (p=0.03)
Montagnese et al. (2015)	14	323.17 (144.46)	327.67 (144.77)	4.50 (95% CI -16.97 to 25.97)
Ravaglia et al. (2010)	11	245.8 (185.3)	294.8 (194.4)	N/A (p=0.00)
Ravaglia et al. (2012)	7	339.29 (156.67)	342.91 (157.89)	3.63 (95% CI -8.54 to 15.79)
Regnery et al. (2012)	21	312.0 (165.5)	325.6 (174.8)	-39.61 (95% CI -68.05 to -11.18 p=0.49)
Van Capelle et al. (2010)	5	454.32 (85.66)	582.48 (42.85)	128.16 (95% CI 83.89 to 172.43)
Van der Ploeg et al. (2012)	53	332.2 (126.7)	358.3 (150.1)	21.30 (95% CI -0.20 to 42.80)
Van der Ploeg et al. (2016)	15	449.9 (208.01)	471.2 (223.6)	37.30 (95% CI 7.70 to 67.00 p=0.02)
Witkowski et al. (2018)	5	507.0 (14.6)	606.0 (6.8)	19.50

\*6MWT= 6-minute walking test. ERT=Enzyme Replacement Therapy. sd=standard deviation. CI=Confidence Interval. N/A=Not Available.

**Table S4:** GRADEpro of 6-Minute Walking Test

<b>Certainty assessment</b>						
<b>Participants (studies) Follow up</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Inconsistency</b>	<b>Indirectness</b>	<b>Imprecision</b>	<b>Publication bias</b>	<b>Overall certainty of evidence</b>
271 (12 observational studies)  Mean 36 months	very serious <sup>a</sup>	very serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	publication bias strongly suspected strong association <sup>d</sup>	⊕○○○ VERY LOW

a. No randomization or control group; b. Heterogeneity between studies, without controlling for confounding factors; d. Studies sponsored by the pharmaceutical industry; e. secondary outcome.

**Table S5:** Evaluation of the effect of Enzyme Replacement Therapy on Walton Gardner Medwin Scale in late-onset Pompe Disease

<b>Study</b>	<b>Patients (n)</b>	<b>Value Pre-ERT <math>\mu</math> (sd)</b>	<b>Value post-ERT <math>\mu</math> (sd)</b>	<b>Association measures</b>
Angelini et al. (2012)	68	N/A	N/A	Improvement in 18/68 patients (26%); p=0.22

Montagnese et al. (2015)	14	5.5 (2.4)	5.5 (2.4)	N/A
Orlikowski et al. (2011)	5	N/A	N/A	Without improvement (data not shown)
Regnery et al. (2012)	38	4.4 (2.1)	12 mo after= 4.1 (2.4) 24 mo after= 4.1 (2.3) 36 mo after= 4.4 (2.4)	p=n.s.
Strothotte et al. (2010)	44	N/A	N/A	Improvement in 4/44 (%) p=0.074
Vianello et al. (2013)	Group A: 8 Group B: 6	Group A= 5.1 (1.9) Group B= 6.1 (1.9)	Group A= 5.7 (1.2) Group B= 6.1 (1.9)	p=0.33

\*ERT=Enzyme Replacement Therapy. sd=standard deviation. N/A=Not Available.

**Table S6:** GRADEpro of Walton Gardner Medwin Scale

Certainty assessment						
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence
183 (6 observational studies) Median 33.4 months	serious <sup>a</sup>	not serious <sup>b</sup>	serious	serious <sup>c</sup>	publication bias strongly suspected <sup>d</sup>	⊕○○○ VERY LOW

\* a. No randomization or control group; b. Heterogeneity between studies, without controlling for confounding factors; c. No effect measure evaluation; d. Studies sponsored by the pharmaceutical industry.

**Table S7:** Evaluation of the effect of Enzyme Replacement Therapy on Strength (assessment in upper limbs) in late-onset Pompe Disease

Study	Patients (n)	Outcome	Values Pre-ERT μ (sd)	Values Post-ERT μ (sd) or pp/year	Association measures (95% CI)
de Vries et al. (2012)	69	MRC <i>sum score</i> ; QMFT HHD	N/A	MRC <i>sum score</i> : + 1.4 pp/year QMFT: +0.7 pp/year HHD: +4 pp/year	MRC <i>sum score</i> : 0.8 to 2.1; p <0.001 QMFT: -0.2 to 1.7; p = 0.14 HHD: 2.5 to 5.6; p <0.001

Kuperus et al. (2017)	88	MRC <i>sum score</i> ; QMFT <i>sum scores</i> ; dynamometry	N/A	MRC + 6.6 pp; QMFT <i>sum scores</i> +1.5 pp Dynamometry + 9.6 pp	MRC p<0.0001; QMFT p=0.47; Dynamometry p<0.001
Papadimas et al. (2011)	5	MRC <i>sum score</i>	28	29	N/A
Regnery et al. (2012)	38	MRC <i>sum score</i>	42.29 (8.49)	12 mo after= 41.92 (8.62); 24 mo after= 43.89 (5.16); 36 mo after= 41.19 (7.61)	p=n.s.
Strothotte et al. (2010)	44	MRC <i>sum score</i>	41.5 (5.7) (median 43.3)	42 (6.5) (median 44.8)	p = 0.317
van Capelle et al. (2010)	5	QMFT HHD	QMFT: 75.9 HHD: 649.5	QMFT: 94.3 HHD: 1096	QMFT: p = 0.04 HHD: p = 0.01
van der Ploeg et al. (2010)	90	QMT- <i>Arm score</i>	alglucosidase alfa: 55.9% placebo: 56.9%	alglucosidase alfa week78: 60.9% - placebo week 78: 58.3%; 3.57% treatment effect estimate	p = 0.19
van der Ploeg et al. (2012)	60	QMT- <i>Arm score</i>	55.9 (20.4)	61.1 (21.4) (+4.3)	N/A
van der Ploeg et al. (2016)	16	QMFT upper and lower segment dynamometry	QMFT: 44.5 (11.8) Upper limb dynamometry: 2065.5 (859.8)	QMFT: 46.8 (11.3) (+5.3%) Upper limb dynamometry: 2108.7 (850.7) (+4.7)	QMFT: p = 0.045 Upper limb dynamometry: p = 0.39

\*ERT=Enzyme Replacement Therapy. sd=standard deviation. Pp=percentage points. CI=Confidence Interval. MRC=Medical Research Council. HHD= Handheld dynamometry. QMFT=Quick Motor Function Test. N/A=Not Available.

**Table S8:** GRADE of strength assessment in upper limbs (assessed with: QMFT and HHD)

Certainty assessment						
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence
90 (3 observational studies); median 24,5	not serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	publication bias strongly suspected <sup>d</sup>	⊕○○○ VERY LOW

months						
--------	--	--	--	--	--	--

- a. No randomization or control group; b. Heterogeneity between studies, without controlling for confounding factors;  
d. Studies sponsored by the pharmaceutical industry; e. secondary outcome.

**Table S9:** Evaluation of the effect of Enzyme Replacement Therapy on Quality of life in late-onset Pompe Disease

Study	Patients (n)	Instrument	Value Pre-ERT $\mu$ (sd)	Value post-ERT $\mu$ (sd)	Association measures (95% CI)
Gungor et al. (2015)	174	SF-36	Physical component: -0.73 (95% CI -1.07 to -0.39)  Mental component: 0.16 (95% CI -0.25; 0.57)	Physical component: 0-2 years of ERT: 1.49; > 2 years: -0.15  Mental component: 0-2 years of ERT: 1.03; > 2 years: 0.02	Physical component: 0-2 years of ERT: p <0.01 (0.76 to 2.21);  > 2 years: p > 0.05 (-0.43 to 0.13)  Mental component: 0-2 years p > 0.05 (-0.07- 2.13);  > 2 years: p > 0.05 (-0.41 to 0.46)
Orlikowski et al. (2011)	5	SF-36	Physical component: 25.24 (6.69)  Mental component: 46.84 (18.43)	Physical component: 29.22 (3.50)  Mental component: 57.52 (17.33)	N/A
Regnery et al. (2012)	38	SF-36	50 (10)	No changes	p=n.s.
Strothotte et al. (2010)	44	SF-36	48.5	No changes	N/A
van der Ploeg et al. (2010)	90	SF-36	Alpha-alglucosidase group: 34.3 (8.9)  Placebo group: 34.9 (7.3)	Alpha-alglucosidase group: 35.1 (9.8), change 0.80 (95% CI -1.22 to - 2.82)  Placebo group: 36.5 (9.6), change 1.16 (95% CI -1.64 to - 3.97)	Difference between groups: 0.37 (-3.83 to - 3.09); p = 0.83
van der Ploeg et al. (2016)	15	Peds QL	58.5 (20.74) (12.5 to 87.5)	66 (15.73) (36.1 to 91.7)	Change from baseline 8.1 (17.01) (-1.4 to 17.5); p = 0.088

\*ERT=Enzyme Replacement Therapy. sd=standard deviation. CI=Confidence Interval. N/A=Not Available.

**Table S10:** GRADEpro of Quality Of Life (assessed with SF-36)

Certainty assessment						
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence
277 (4 observational studies)  Median 24 months	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	publication bias strongly suspected <sup>d</sup>	⊕○○○ VERY LOW

a. No randomization or control group; B. Heterogeneity between studies, without controlling for confounding factors; d. Studies sponsored by the pharmaceutical industry; e. secondary outcome.

**Table S11:** Evaluation of the effect of Enzyme Replacement Therapy on Time on Ventilation in late-onset Pompe Disease

Study	Patients (n)	Values Pre-ERT (hours) $\mu$ (sd)	Values Post-ERT (hours) M (sd)	Association measures (95% CI)
Bembi et al. (2010)	24	14	12 mo after: 8	36 mo after: p <0.0001; 12 mo after: p = 0.0005
Angelini et al. (2012)*	21/74	15.6	12.1	p = 0.005
Regnery et al. (2012)	38	16.6 (7.1)	16.6 (7.1)	N/A
Vianello et al. (2013)	8	17.3 (3.1)	12.5 (7.6); Control: 19 (14.3)	p = 0.006; mean change: -4.8 (-8.2 to 1.5); control: -0.16 (-4.5 to 3.7); p = 0.004

\*Data presented for patients on ventilation since the beginning of the study (n=21). ERT=Enzyme Replacement Therapy. sd=standard deviation. CI=Confidence Interval. N/A=Not Available.

**Table S12:** GRADEpro of Time On Ventilation

Certainty assessment						
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence
117 (4 observational studies)  Median 36 months	not serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	publication bias strongly suspected <sup>d</sup> strong association	⊕⊕○○ LOW*

- a. No randomization or control group; B. Heterogeneity between studies, without controlling for confounding factors;  
d. Studies sponsored by the pharmaceutical industry; e. secondary outcome. \*Due to large effect of intervention.

**Table S13.** Safety Assessment of Enzyme Replacement Therapy for Patients with Late-onset Pompe disease

Article	Outcome	N total of patients	N events
Angelini et al. (2012)	Death	74	1
	patients with AE	74	4
	AB+	15	11
Bembi et al. (2010)	IAR	24	2
de Vries et al. (2012)	patients with IAR	69	12
	Death	69	2
de Vries et al. (2017)	Ac +	73	46
	IAR	13	715
	patients with IAR	73	13
Kuperus et al. (2017)	patients with IAR	88	19
	Death	88	7
Orlikowski et al. (2011)	SAE	5	1
	AE	5	58
	AB+	5	5
Regnery et al. (2012)	Death	38	0
	AB+	38	38
Strothotte et al. (2010)	Death	44	0
van Capelle et al. (2010)	IAR	5	0
	AB+	5	5
van der Ploeg et al. (2010)	patients with AE	60	13
	patients with AE	30	6
	Death	60	1
	AB+	59	59
	IAR	60	17
	patients with IAR	30	7
Van der Ploeg et al. (2012)	patients with AE	60	60
	patients with IAR	60	21
	patients with SAE	60	15



	Death	60	0
	AB+	59	59
van der Ploeg et al. (2016)	SAE	16	1
	IAR	6	24
	patients with IAR	16	6
	Death	16	0
Vianello et al. (2013)	SAE	8	0
	IAR	8	0
	Death	8	0
	Death	6	2

\*AE=adverse event. SAE=serious adverse event. IAR= infusion-associated reaction. AB+=presence of Anti-alglucosidase alfa antibodies.

**Table S14:** GRADEpro of Safety

Certainty assessment						
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence
540 (12 observational studies)  Median 35 months	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b,e</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	publication bias strongly suspected <sup>d</sup>	⊕○○○ VERY LOW

a. No randomization or control group; B. Heterogeneity between studies, without controlling for confounding factors; d. Studies sponsored by the pharmaceutical industry; e. secondary outcome.

**Table S15:** GRADEpro of Mortality

Certainty assessment							Summary of findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With Placebo	With Alfa-alglucosidase		Risk with Placebo	Risk difference with Alfa-alglucosidase
493 (9 observational studies)	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>e</sup>	not serious <sup>c</sup>	publication bias strongly suspected <sup>d</sup> strong	⊕⊕ ○○ LOW <sup>*</sup>	2/36 (5.6%)	11/457 (2.4%)	<b>RR 0.21</b> (0.11 to 0.41)	<b>Baixo</b>	
										0 per 1.000	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 0 fewer to

					associa tion						0 fewer)
--	--	--	--	--	-----------------	--	--	--	--	--	----------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio. a. No randomization or control group; c. No effect measure evaluation. d. Studies sponsored by the pharmaceutical industry; e. secondary outcome. \*Due to large effect of intervention.

## 8 DISCUSSÃO

A DP, nas suas duas formas de apresentação, é uma doença ultrarrara, grave, que não está incluída no Programa Nacional de Triagem Neonatal e sem tratamento específico alternativo amplamente disponível. As conclusões oriundas dessa tese, ou seja, a interpretação da evidência disponível, deve sempre levar esses fatos em consideração, como abaixo exposto.

Dada à existência de apenas um ECR duplo-cego (VAN DER PLOEG; CLEMENS; CORZO; ESCOLAR *et al.*, 2010), e este incluir apenas pacientes com DPT, foram avaliados também ensaios clínicos abertos prospectivos avaliando desfechos relevantes e com tamanho amostral igual ou superior a cinco, totalizando 37 estudos incluídos para ambas as formas da doença. Observa-se que os estudos incluíram pequeno número de pacientes, os quais, entretanto, possuíam idades (crianças, adolescentes e adultos) e manifestações fenotípicas variáveis (precoce e tardia).

Há, também, apenas uma RS com metanálise previamente publicada na literatura (SCHOSER; STEWART; KANTERS; HAMED *et al.*, 2017), que conseguiu estimar que pacientes com DPT tratados com TRE possuíam uma taxa de mortalidade, em média, cinco vezes menor, utilizando dados de mortalidade provenientes dos estudos incluídos. É importante ressaltar que os resultados desse estudo devem ser interpretados com cautela, devido a limitações metodológicas descritas nas tabelas dos desfechos. A média de idade dos pacientes incluídos nessa metanálise foi de 46 anos, considerada idade bastante precoce, com percentual de pacientes dependentes de ventilação entre 14 e 100%. A questão da intervenção precoce é de fundamental importância para a análise das evidências disponíveis, uma vez que os benefícios adicionais ou de maior magnitude podem não ter sido encontrados nos estudos pela inclusão de pacientes com doença já estabelecida.

Entre os desfechos avaliados para a forma precoce da DP, há evidência de benefício para massa de VE (grau de evidência muito baixo), tempo livre de ventilação mecânica (grau de evidência baixo) e sobrevida (grau de evidência baixo), conforme artigo no corpo dessa tese. Ressalta-se, contudo, que a evidência de benefício é clara

apenas para pacientes que iniciaram TRE até um ano de idade, sendo esta a população para a qual este tratamento deve ser indicado.

Entre os desfechos avaliados para DPT, há benefício para o TC6M, como também demonstrado em metanálise previamente publicada (SCHOSER; STEWART; KANTERS; HAMED *et al.*, 2017). Além disso, o artigo publicado a partir dos dados desta tese é a primeira metanálise a avaliar o efeito da TRE sobre TOV e QOL. Assim, a alfa-*alglicosidase* aumenta efetivamente a distância alcançada no TC6M, melhora o componente físico da QV e pode diminuir o TOV em pacientes tratados. A estabilização da capacidade funcional, medida pela CVF, não foi confirmada.

A alfa-*alglicosidase* parece ser segura nas populações estudadas. Apesar de a ocorrência de EAs relacionados ao tratamento ou à infusão serem frequentes, estes são, na maioria dos casos, leves e facilmente tratáveis. O desenvolvimento de anticorpos IgG à alfa-*alglicosidase* também é frequente, especialmente na forma precoce da doença; no entanto, não parece estar relacionado com a presença ou não de EAs ou com o efeito do tratamento. Frisa-se que a certeza da evidência em relação à segurança é muito baixa para ambas as formas, mas, uma vez que estudos já apresentam tempo de seguimento importante, entende-se que este tratamento é seguro.

Por fim, tão importante quanto a inclusão da alfa-*alglicosidase* no SUS, é a recomendação de que sejam implementadas políticas de saúde e educacionais no Brasil e que permitam o diagnóstico precoce dos pacientes, ou seja, antes da necessidade de suporte ventilatório, a fim de possibilitar o início precoce da TRE e o aconselhamento genético. Nesse sentido, a ampliação da triagem neonatal no SUS, com a possível inclusão da DP entre as doenças lisossômicas em sua terceira etapa, será de fundamental importância para o início de tratamento precoce, com enorme benefício para esses pacientes.

## 9 CONCLUSÕES

Foi encontrada evidência de benefício da TRE para massa de VE (grau de evidência muito baixo), tempo para início de ventilação mecânica (grau de evidência baixo) e sobrevida (grau de evidência baixo) nos pacientes com DPP, sendo estes os desfechos que puderam ser avaliados através de metanálise. Para os pacientes com DPT, foi encontrada evidência de benefício da TRE para teste de caminhada em 6 minutos (grau de evidência muito baixo), componente físico de qualidade de vida (grau de evidência muito baixo), sobrevida/mortalidade (grau de evidência baixo), tempo em ventilação (grau de evidência baixo). Todos esses desfechos foram avaliados através de metanálise, assim como CVF e força em membros superiores, sem evidência de benefício com a TRE.

Apesar de a ocorrência de EAs relacionados ao tratamento ou à infusão serem frequentes, são, na maioria dos casos, leves e facilmente tratáveis para ambas as formas da doença, com grau de evidência muito baixo em ambas. O desenvolvimento de anticorpos IgG à alfa-*alglicosidase* também é frequente, especialmente na forma precoce da doença; no entanto, não parece estar relacionado com a presença ou não de EAs ou com o efeito do tratamento.

**Objetivo específico 1: Identificar desfechos clínicos que devem ser melhor avaliados, a fim de estabelecer os reais benefícios da TRE para DP.**

Para a DP precoce não foram encontrados estudos que avaliassem Qualidade de Vida, Hipotonia e Distúrbios de Deglutição nessa população, desfechos sinalizados como clinicamente relevantes por grupo de especialistas e grupo de pacientes. Desenvolvimento neuropsicomotor e função miocárdica são desfechos que devem ser melhor avaliados, uma vez que não foi possível obter conclusões com os dados publicados até o momento. Para a DP Tardia não foram encontrados estudos que avaliassem Sobrevida, Qualidade do Sono ou Distúrbios de Deglutição nessa população, desfechos sinalizados como clinicamente relevantes por grupo de especialistas e grupo de pacientes. Força e Qualidade de Vida são desfechos que devem ser melhor avaliados,

uma vez que não mostraram benefício com o tratamento com os dados publicados até o momento.

**Objetivo específico 2: Identificar o subgrupo de pacientes com DP que é mais beneficiado pelo uso de alfa-*glucosidase*.**

A maioria dos estudos para DP precoce incluiu pacientes que iniciaram TRE até um ano de idade e que não estavam em ventilação mecânica invasiva, sendo esta a população para a qual o tratamento deve ser indicado. A média de idade dos pacientes com DP tardia incluídos nos estudos selecionados foi de 43 anos, sendo 57% mulheres, e menos de 30% dos pacientes estava em ventilação mecânica, sendo esta a população para a qual o tratamento deve ser indicado.

**Objetivo específico 3: Identificar a faixa etária mínima na qual está indicado o uso de alfa-*glucosidase*.**

Para DPP se estima que o tratamento deve iniciar assim que feito o diagnóstico, mesmo em pacientes assintomáticos, diagnosticados a partir de triagem neonatal ou de triagem familiar. Para DPT, a idade de início de tratamento em pacientes assintomáticos não é clara. Um dos estudos incluídos separou por idade a população de DPT, mostrando que quanto menor a idade de início do tratamento, melhores os desfechos alcançados.

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

O grupo de pesquisa no qual estou inserida já desenvolveu outros trabalhos de ATS, muitos dos quais participei, incluindo a minha dissertação de mestrado. Espero, com essa tese, contribuir para melhorar a evidência disponível na literatura, para que, assim, ela sirva de subsídio nas tomadas de decisões, não apenas clínicas, no dia a dia dos pacientes, como também para agências de ATS no mundo. Acredito que esses resultados encontrados são importantes para guiar decisões em saúde pública e saúde suplementar sobre a DP, além de guiarem as melhores estratégias para seu manejo.

O grupo tem como perspectivas futuras avaliar o impacto da duração do acompanhamento dos pacientes nos estudos incluídos, levando-se em consideração que a eficácia da TRE pode apresentar algum declínio secundário após 3 a 5 anos de tratamento (HARLAAR; HOGREL; PERNICONI; KRUIJSHAAR *et al.*, 2019). Além disso, a idade de início da TRE é um aspecto importante que deve ser abordado em revisões futuras. Pretende-se também identificar a real necessidade de protocolos de imunomodulação, qual seria mais eficaz em aumentar a eficácia a TRE e sua tolerância nos pacientes CRIM negativos, uma vez que não foi possível avaliar esse desfecho com os dados publicados até o momento.

Por fim, novos estudos devem melhor avaliar Qualidade de Vida e Desenvolvimento Neuropsicomotor em DPP, Sobrevida e Qualidade do Sono em DPT, e Distúrbios de Deglutição em ambas as formas da doença. Dentre os desfechos avaliados e com resultados positivos, é necessário ainda esclarecer qual o papel dos demais componentes da capacidade funcional que foram avaliados, especialmente a ausência de benefício encontrada na capacidade vital forçada, pouco condizente com o resultado encontrado de redução de horas em ventilação nessa população.

Acreditamos serem necessários estudos controlados, com delineamento adequado, prospectivos, que avaliem esses desfechos ainda sem evidência de benefício com o tratamento com a alfa-*glucosidase*. Dessa forma, esperamos poder contribuir para o desenvolvimento de outras revisões sistemáticas com vistas a melhor avaliar as tecnologias disponíveis para tratamento de doenças raras, com objetivo maior de contribuir para a sua incorporação às políticas nacionais de medicamentos excepcionais.

## 11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO CORPO DA TESE

AUSEMS, M. G.; VERBIEST, J.; HERMANS, M. P.; KROOS, M. A. *et al.* Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. **Eur J Hum Genet**, 7, n. 6, p. 713-716, Sep 1999.

BALSHEM, H.; HELFAND, M.; SCHÜNEMANN, H. J.; OXMAN, A. D. *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. **J Clin Epidemiol**, 64, n. 4, p. 401-406, Apr 2011.

BEMBI, B.; CERINI, E.; DANESINO, C.; DONATI, M. A. *et al.* Diagnosis of glycogenosis type II. **Neurology**, 71, n. 23 Suppl 2, p. S4-11, Dec 2008.

BLAU, N.; HOFFMANN, G.; LEONARD, J.; CLARKE, J. T. R. **Physicians Guide to the Treatment**. Germany: Springer, 2005.

BOY, R.; SCHWARTZ, I. V.; KRUG, B. C.; SANTANA-DA-SILVA, L. C. *et al.* Ethical issues related to the access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type I. **J Med Ethics**, 37, n. 4, p. 233-239, Apr 2011.

BRAND, G. D.; MATOS, H. C.; CRUZ, G. C.; FONTES, N. O. C. *et al.* Diagnosing lysosomal storage diseases in a Brazilian non-newborn population by tandem mass spectrometry. **Clinics (Sao Paulo)**, 68, n. 11, p. 1469-1473, Nov 2013.

BRAVO, H.; NETO, E. C.; SCHULTE, J.; PEREIRA, J. *et al.* Investigation of newborns with abnormal results in a newborn screening program for four lysosomal storage diseases in Brazil. **Mol Genet Metab Rep**, 12, p. 92-97, Sep 2017.

BRIGGS, A. H.; CLAXTON, K.; SCULPHER, M. J. **Decision modelling for health economic evaluation**. Oxford: Oxford University Press, 2006. x, 237 p. p. (Handbooks in health economic evaluation series. 9780198526629 (Pbk. alk. paper)

0198526628 (Pbk. alk. paper).

CASTILHOS, C. D.; MEZZALIRA, J.; GOLDIM, M. P.; DAITX, V. V. *et al.* Determination of the lysosomal hydrolase activity in blood collected on filter paper, an alternative to screen high risk populations. **Gene**, 536, n. 2, p. 344-347, Feb 2014.

CHIEN, Y. H.; LEE, N. C.; CHEN, C. A.; TSAI, F. J. *et al.* Long-term prognosis of patients with infantile-onset Pompe disease diagnosed by newborn screening and treated since birth. **J Pediatr**, 166, n. 4, p. 985-991.e981-982, Apr 2015.



CHIEN, Y. H.; LEE, N. C.; THURBERG, B. L.; CHIANG, S. C. *et al.* Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. **Pediatrics**, 124, n. 6, p. e1116-1125, Dec 2009.

COELHO, J. C.; WAJNER, M.; BURIN, M. G.; VARGAS, C. R. *et al.* Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. **Eur J Pediatr**, 156, n. 8, p. 650-654, Aug 1997.

CONITEC. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DOENÇA DE POMPE. SAÚDE, M. D. 2020.

DE SOUZA, M. V.; KRUG, B. C.; PICON, P. D.; SCHWARTZ, I. V. [High cost drugs for rare diseases in Brazil: the case of lysosomal storage disorders]. **Cien Saude Colet**, 15 Suppl 3, p. 3443-3454, Nov 2010.

DE VRIES, J. M.; VAN DER BEEK, N. A.; HOP, W. C.; KARSTENS, F. P. *et al.* Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. **Orphanet J Rare Dis**, 7, p. 73, Sep 2012.

DIMACHKIE, M. M.; BAROHN, R. J.; BYRNE, B.; GOKER-ALPAN, O. *et al.* Long-term Safety and Efficacy of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease. **Neurology**, May 26 2022.

DINIZ, D.; MEDEIROS, M.; SCHWARTZ, I. V. [Consequences of the judicialization of health policies: the cost of medicines for mucopolysaccharidosis]. **Cad Saude Publica**, 28, n. 3, p. 479-489, Mar 2012.

DRUMMOND, M. F.; O'BRIAN, B.; STODDART, G. L.; TORRANCE, G. W. **Methods for the economic evaluation of health care programmes**. Oxford University Press, 1997.

FARMER, A. P.; LÉGARÉ, F.; TURCOT, L.; GRIMSHAW, J. *et al.* Printed educational materials: effects on professional practice and health care outcomes. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 3, p. CD004398, Jul 2008.

FICICIOGLU, C.; AHRENS-NICKLAS, R. C.; BARCH, J.; CUDDAPAH, S. R. *et al.* Newborn Screening for Pompe Disease: Pennsylvania Experience. **Int J Neonatal Screen**, 6, n. 4, Nov 2020.

GEEL, T. M.; MCLAUGHLIN, P. M.; DE LEIJ, L. F.; RUITERS, M. H. *et al.* Pompe disease: current state of treatment modalities and animal models. **Mol Genet Metab**, 92, n. 4, p. 299-307, Dec 2007.

GIESELMANN, V. Lysosomal storage diseases. **Biochim Biophys Acta**, 1270, n. 2-3, p. 103-136, Apr 1995.

GIUGLIANI, L.; VANZELLA, C.; ZAMBRANO, M. B.; DONIS, K. C. *et al.* Clinical research challenges in rare genetic diseases in Brazil. **Genet Mol Biol**, 42, n. 1 suppl 1, p. 305-311, 2019.

GOLD, M. Panel on cost-effectiveness in health and medicine. **Med Care**, 34, n. 12 Suppl, p. DS197-199, Dec 1996.

GOODMAN, C. **HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment**. 2014.

GRIMSHAW, J. M.; SHIRAN, L.; THOMAS, R.; MOWATT, G. *et al.* Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. **Med Care**, 39, n. 8 Suppl 2, p. II2-45, Aug 2001.

GRZESIUK, A. K.; SHINJO, S. M.; DA SILVA, R.; MACHADO, M. *et al.* Homozygotic intronic GAA mutation in three siblings with late-onset Pompe's disease. **Arq Neuropsiquiatr**, 68, n. 2, p. 194-197, Apr 2010.

GUYATT, G. H.; OXMAN, A. D.; SCHÜNEMANN, H. J.; TUGWELL, P. *et al.* GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. **J Clin Epidemiol**, 64, n. 4, p. 380-382, Apr 2011.

GUYATT, G. H.; OXMAN, A. D.; VIST, G. E.; KUNZ, R. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, 336, n. 7650, p. 924-926, Apr 2008.

HARLAAR, L.; HOGREL, J. Y.; PERNICONI, B.; KRUIJSHAAR, M. E. *et al.* Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. **Neurology**, 93, n. 19, p. e1756-e1767, 11 05 2019.

HERS, H. G. [Congenital Lysosomal Diseases]. **Rev Int Hepatol**, 15, p. 475-480, 1965.

HGMD. **Human Gene Mutation Database (HGMD)**. 2022. Acesso em: 1/Jul/2022.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]**. . 2011. (The Cochrane Collaboration.

KROOS, M.; POMPONIO, R. J.; VAN VLIET, L.; PALMER, R. E. *et al.* Update of the Pompe disease mutation database with 107 sequence variants and a format for severity rating. **Hum Mutat**, 29, n. 6, p. E13-26, Jun 2008.

LEVINE, J. C.; KISHNANI, P. S.; CHEN, Y. T.; HERLONG, J. R. *et al.* Cardiac remodeling after enzyme replacement therapy with acid alpha-glucosidase for infants with Pompe disease. **Pediatr Cardiol**, 29, n. 6, p. 1033-1042, Nov 2008.

LIN, C. Y.; HWANG, B.; HSIAO, K. J.; JIN, Y. R. Pompe's disease in Chinese and prenatal diagnosis by determination of alpha-glucosidase activity. **J Inherit Metab Dis**, 10, n. 1, p. 11-17, 1987.

LLERENA, J. C. Comunicação pessoal. 2018.

LLERENA, J. C.; HOROVITZ, D. M.; MARIE, S. K.; PORTA, G. *et al.* The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. **J Pediatr**, 155, n. 4 Suppl, p. S47-56, Oct 2009.

LLERENA JUNIOR, J. C.; NASCIMENTO, O. J.; OLIVEIRA, A. S.; DOURADO JUNIOR, M. E. *et al.* Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. **Arq Neuropsiquiatr**, 74, n. 2, p. 166-176, Feb 2016.

MARRONE, C. D.; RODRIGUES, T. Late-Onset Pompe Disease (Juvenile-Onset Form) with Elevated CK, Fatigue, and Muscular Pain After Exercise, Without Weakness. **J Neuromuscul Dis**, 2, n. s1, p. S25, 2015.

MARTINIUK, F.; CHEN, A.; MACK, A.; ARVANITOPOULOS, E. *et al.* Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. **Am J Med Genet**, 79, n. 1, p. 69-72, Aug 27 1998.

MARTINS, A. M.; KERSTENEZKY, M.; LINARES, A.; POLITEI, J. *et al.* Utility of rare disease registries in latin america. **JIMD Rep**, 1, p. 111-115, 2011.

MEDEIROS, M.; DINIZ, D.; SCHWARTZ, I. V. [The thesis of judicialization of health care by the elites: medication for mucopolysaccharidosis]. **Cien Saude Colet**, 18, n. 4, p. 1079-1088, Apr 2013.

MEIKLE, P. J.; HOPWOOD, J. J.; CLAGUE, A. E.; CAREY, W. F. Prevalence of lysosomal storage disorders. **JAMA**, 281, n. 3, p. 249-254, Jan 1999.

MINISTÉRIO; SAÚDE, D. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, S. D.; CIÊNCIA, T., INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS; ESTRATÉGICOS. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022. 2022.

MOHAMMADSHAHI, M.; OLYAEEMANESH, A.; EHSANI-CHIMEH, E.; MOBINIZADEH, M. *et al.* Methods and criteria for the assessment of orphan drugs: a scoping review. **Int J Technol Assess Health Care**, 38, n. 1, p. e59, Jun 22 2022.

MÜLLER, K. B.; RODRIGUES, M. D.; PEREIRA, V. G.; MARTINS, A. M. *et al.* Reference values for lysosomal enzymes activities using dried blood spots samples - a Brazilian experience. **Diagn Pathol**, 5, p. 65, Sep 2010.

NESTLER-PARR, S.; KORCHAGINA, D.; TOUMI, M.; PASHOS, C. L. *et al.* Challenges in Research and Health Technology Assessment of Rare Disease Technologies: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. **Value Health**, 21, n. 5, p. 493-500, 05 2018.

PEDDECORD, K. M. The medical technologist and evaluation of health technologies. **Am J Med Technol**, 46, n. 1, p. 30-32, Jan 1980.

PINTO, R.; CASEIRO, C.; LEMOS, M.; LOPES, L. *et al.* Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. **Eur J Hum Genet**, 12, n. 2, p. 87-92, Feb 2004.

POORTHUIS, B. J.; WEVERS, R. A.; KLEIJER, W. J.; GROENER, J. E. *et al.* The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. **Hum Genet**, 105, n. 1-2, p. 151-156, 1999 Jul-Aug 1999.

RABEN, N.; ROBERTS, A.; PLOTZ, P. H. Role of autophagy in the pathogenesis of Pompe disease. **Acta Myol**, 26, n. 1, p. 45-48, Jul 2007.

RICHTER, T.; NESTLER-PARR, S.; BABELA, R.; KHAN, Z. M. *et al.* Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. **Value Health**, 18, n. 6, p. 906-914, Sep 2015.

SACKETT, D. L.; ROSENBERG, W. M.; GRAY, J. A.; HAYNES, R. B. *et al.* Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **BMJ**, 312, n. 7023, p. 71-72, Jan 13 1996.

SAÚDE, M. D. **Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas**. 2016.

SAÚDE., M. D. S. S. D. A. À. **Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas**

com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde. E, D. D. A. E. e COMPLEXIDADE, T. C. G. D. M. E. A. 2014.

SCHOSER, B.; ROBERTS, M.; BYRNE, B. J.; SITARAMAN, S. *et al.* Safety and efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. **Lancet Neurol**, 20, n. 12, p. 1027-1037, 12 2021.

SCHOSER, B.; STEWART, A.; KANTERS, S.; HAMED, A. *et al.* Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. **J Neurol**, 264, n. 4, p. 621-630, Apr 2017.

SILVA, L. K. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. **Ciência & Saúde Coletiva**, 8, p. 501-520, 2003.

SILVA, R. M.; MENDES, C. S.; ARANDA, C. C.; CURIATI, M. A. *et al.* Effects of Exercise Training on Functional Capacity and Quality of Life in a Patient with Late-Onset Pompe Disease Receiving Enzyme Replacement Therapy. **J Neuromuscul Dis**, 2, n. s1, p. S33, 2015.

SIXEL, B. S.; SILVA, L. D.; CAVALCANTI, N. C.; PENQUE, G. M. *et al.* Respiratory manifestations in late-onset Pompe disease: a case series conducted in Brazil. **J Bras Pneumol**, 43, n. 1, p. 54-59, 2017 Jan-Feb 2017.

SLONIM, A. E.; BULONE, L.; GOLDBERG, T.; MINIKES, J. *et al.* Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. **Muscle Nerve**, 35, n. 1, p. 70-77, Jan 2007.

TERZIS, G.; KRASE, A.; PAPADIMAS, G.; PAPADOPOULOS, C. *et al.* Effects of exercise training during infusion on late-onset Pompe disease patients receiving enzyme replacement therapy. **Mol Genet Metab**, 107, n. 4, p. 669-673, Dec 2012.

VAN DER PLOEG, A. T.; CLEMENS, P. R.; CORZO, D.; ESCOLAR, D. M. *et al.* A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. **N Engl J Med**, 362, n. 15, p. 1396-1406, Apr 2010.

WERNECK, L. C.; LORENZONI, P. J.; KAY, C. S.; SCOLA, R. H. Muscle biopsy in Pompe disease. **Arq Neuropsiquiatr**, 71, n. 5, p. 284-289, May 2013.

WINCHESTER, B.; BALI, D.; BODAMER, O. A.; CAILLAUD, C. *et al.* Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. **Mol Genet Metab**, 93, n. 3, p. 275-281, Mar 2008.

WRAITH, J. E. Lysosomal disorders. **Semin Neonatol**, 7, n. 1, p. 75-83, Feb 2002.

WYATT, K.; HENLEY, W.; ANDERSON, L.; ANDERSON, R. *et al.* The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. **Health Technol Assess**, 16, n. 39, p. 1-543, 2012.

## 12 ANEXOS

### 12.1 Aprovação GPPG/HCPA



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
Grupo de Pesquisa e Pós Graduação

Comissão Científica

**Projeto** 2019/0495

**Título** AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PARA ERROS INATOS DO METABOLISMO: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE SOBRE TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA PARA DOENÇA DE POMPE

**Pesquisador** IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ

**Equipe de Pesquisa:**

ALICIA DORNELES DORNELLES

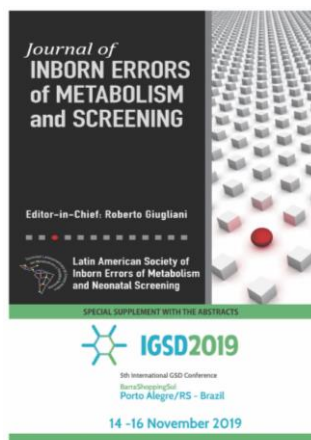
ANA PAULA PEDROSO JUNGES

**Data de** 11/02/2020

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

## 12.2 Produção diretamente relacionada à Tese



Márcia Gonçalves Ribeiro (Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil)

**INTRODUCTION:** Pompe disease (PD) is a genetic disease with a broad clinical spectrum of phenotypes, due to a deficiency of acid  $\alpha$ -glucosidase (GAA) activity. The deficient percentage of enzymatic activity may be related to the type of genetic alteration. PD manifestations may occur as soon as in the first months of life or as late as in the 60th decade of life. The aim of this case report is to describe a family with three asymptomatic individuals with PD with compound heterozygosity. **MATERIAL AND METHODS:** Case report. **RESULTS:** PLC, a 7-year old asymptomatic boy was investigated for PD because of an increase of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) during an investigation of atopy. First and only child of a young and unrelated couple with a negative family history of PD. He presented low GAA activity in dried blood spot (DBS) and in leukocytes, normal urinary glucose tetrasaccharide (Glc4) and a compound heterozygosity mutation on GAA gene: NM\_000152(GAA\_v001):c.-32-13T>G, localized at chr17:78078341(GRCh37/Hg19) and a 5'UTR deletion, localized at chr17:75690146-75690211-Hg18. Further investigation of the family showed: a) his mother and maternal uncle with low GAA activity and NM\_000152(GAA\_v001):c.-32-13T>G(c.1123C>T) mutations; the second mutation was localized at chr17:78082335(GRCh37/Hg19); b) his father with normal GAA activity and a 5'UTR deletion; c) his maternal grandfather with c.-32-13T>G mutation in one allele; d) his maternal grandmother with a c.1123C>T in one allele and; e) his paternal grandmother with the same 5'UTR deletion. All of them were asymptomatic. The c.1123C>T mutation was classified as likely pathogenic and the c.-32-13T>G, as pathogenic, related to late-onset PD. Evaluation of cardiac, respiratory and muscle function of the proband and his mother were normal. **CONCLUSIONS AND DISCUSSION:** PD is a heterogeneous disease, both genetic and clinically, with a large variation in the age of onset and type of genetic alterations. Until now, about 400 variants have been described. Besides different types of mutations, deletions should be considered in the diagnostic investigation. As the proband, his mother and his uncle are asymptomatic at this moment, it is very important to follow them up to offer the proper treatment when it will be required.

### 2571 - ALGLUCOSIDASE ALFA ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN EARLY AND LATE-ONSET POMPE DISEASE: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Ana Paula Pedroso Junges (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil), Alicia Dorneles Dornelles (Universidade Federal do Rio Grande do Sul and Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil), Ida Vanessa Doederlein Schwartz (Universidade Federal do

Rio Grande do Sul and Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil), Haliton Alves de Oliveira Júnior (Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, Brazil), Bárbara Krug (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil), Caudice Gonçalves (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil), Luciana Rizzon (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil)

**INTRODUCTION:** Pompe Disease (PD) is caused by deficient activity of acid alpha-glucosidase and has progressive glycogen storage in tissues. Previous systematic reviews (SR) on intravenous enzyme replacement therapy (ERT) with alglucosidase alfa (recombinant acid alpha-glucosidase) for early-onset PD (EOPD) and late-onset PD (LOPD) haven't evaluated important endpoints, as safety, quality of life (QOL) and time to onset ventilation (TOV). **Objective:** To evaluate efficacy and safety of alglucosidase alfa for both PD forms. **METHODS:** We systematically searched PubMed and Embase for prospective studies, such as randomized controlled trials and nonrandomized trials, published until September 2018 evaluating ERT with alglucosidase alfa for EOPD and LOPD. Outcomes of interest were defined a priori. **Assessment of quality of evidence (QOE)** was performed according to GRADE approach. **RESULTS:** In EOPD, 1470 articles were identified and 13 were eligible. Only 4/9 analyzed endpoints favored ERT (all with QOE very low) and will be detailed. Reduction in cardiomyopathy was shown in 8/10 studies. Increase in survival was shown in 6/6 studies. ERT delayed TOV in 4/6 studies evaluated. In LOPD, 1172 articles were identified and 23 were eligible. Only 4/8 analyzed endpoints favored ERT (all with QOE very low). FC was benefited by ERT due to effect on 6 Minute Walking Test (6MWT), with clinically significant effect showed on meta-analysis. Reduction on VT was shown in 5/5 studies. Reduction in the risk of death on the ERT group was showed on meta-analysis. Safety data were described in 21 studies (6 describing EOPD; QOE very low), mentioning severe adverse events (AEs), infusion-associated reactions (IARs) and antibody formation. Although frequently present, antibody titers were not correlated with severe AEs or IARs nor were associated with treatment efficacy in both PD types. Most IARs were mild to moderate in both forms. **DISCUSSION:** Our results add data over previous published SR on ERT for both PD forms, as it evaluated also observational prospective studies, showing benefit for cardiomyopathy, survival and TOV in EOPD, and on 6MWT, VT and survival in LOPD. Our findings also suggest that ERT is safe in both PD forms, once most AEs were mild to moderate and antibody formation did not seem to interfere with any outcome evaluated. Furthermore, in this case, when interpreting QOE, it should be taken into account that PD is rare, severe and without alternative specific treatment.

### 2572 - GLIOMA IN GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IA: CORRELATION OR SPURIOUS ASSOCIATION?

## PE-206 - TIME OF VENTILATION IN LATE-ONSET POMPE DISEASE: PARTIAL RESULTS FROM A SYSTEMATIC REVIEW.

ANA PAULA PEDROSO JUNGES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), ALÍCIA DORNELES DORNELLES (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), TIAGO DA VEIGA PEREIRA (UNIVERSITY OF LEICESTER), BARBARA KRUG (HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ), CANDICE GONÇALVES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), HALITON ALVES DE OLIVEIRA JUNIOR (HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Introduction: Pompe Disease (PD) is a deficiency of acid alpha-glucosidase, with progressive glycogen accumulation in tissues. Previous systematic reviews (SR) on late-onset PD (LOPD) haven't evaluated important endpoints for enzyme replacement therapy (ERT), thus creating the need for reassessing clinical outcomes. Objective: To evaluate efficacy of alpha-glucosidase on Time of Ventilation (TOV) for LOPD patients. Methods: We systematically searched PubMed and Embase for prospective clinical studies that included 5 or more patients, published until August 2020, evaluating ERT for LOPD. Outcomes of interest were defined a priori including TOV. We present partial results of meta-analysis done only for TOV so far, in accordance with PRISMA guidelines. Results: In LOPD, a total of 1543 articles were identified and only 25 were included that evaluated outcomes of interest. TOV was evaluated in 6 studies and 2/6 were systematic reviews, therefore, its results were not included in the meta-analysis. There were no significant differences in TOV [mean change -2.64 (95% CI -5.28, 0.00)]. Discussion: Our results add information over previously published meta-analysis on ERT, once inclusion of observational prospective studies made it possible to evaluate through meta-analysis the impact of ERT on TOV. This is the first study to assess the effectiveness of therapy in TOV. Our results show that ERT stabilizes the number of hours on mechanical ventilation in patients with Pompe Disease.

## PE-207 - THE FOUNDER EFFECT OF RARE GENETIC VARIANTS IN CANCER PREVALENCE AMONG BRAZILIAN MENNONITES

JACQUELINE JUSTINO NABHEN (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, GENETICS DEPARTMENT, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), GABRIELA TULIO STRUCK (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, GENETICS DEPARTMENT, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), VIKTORIA WEIHERMANN (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, GENETICS DEPARTMENT, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), SARAH ALÍCIA GARCIA STIER (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, GENETICS DEPARTMENT, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), FLÁVIA ELISA GUERIOS (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, GENETICS DEPARTMENT, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), LUANA CAROLINE OLIVEIRA (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, GENETICS DEPARTMENT, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), CAROLINE GRISBACH MEISSNER (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, GENETICS DEPARTMENT, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), FABIANA LEÃO LOPES (HUMAN GENETICS BRANCH, NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH, BETHESDA, USA), FRANCIS J MACMAHON (HUMAN GENETICS BRANCH, NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH, BETHESDA, USA), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, GENETICS DEPARTMENT, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ)

Introduction: Rare genetic variants associated with cancer are more easily identified in isolated communities than in the general population. Mennonites are a Christian European group that underwent three bottleneck events and lived in closed communities for 25 generations.

AIM: To evaluate the genetic epidemiology of cancer among Brazilian Mennonites.

Methods: We interviewed 504 Mennonites and 141 non-Mennonites from three Brazilian settlements, and sequenced 139 using the Illumina HiSeq platform. We selected variants with Polyphen-2 score 8805,0.80 and CADD8805,20, passing Hardy-Weinberg equilibrium ( $p < 10^{-6}$ ) and call rates  $> 99\%$  in 12 cancer-affected and 87 unaffected Mennonites without first-degree affected relatives. A total of 27304 missense and 50 start lost variants were evaluated for cancer association with multivariate logistic regression (PLINK v1.9) corrected for sex and age. Allele frequencies were compared with Fisher's exact test. Epidemiological and genetic data of Mennonites were compared to those of the non-Mennonite population living in the same colonies. Cancer prevalence among Brazilians and Europeans was obtained from the World Health Organization's official website.

Results: Cancer prevalence among Brazilian Mennonites was 13.5%, higher than that of Europeans (1.2%), its population of origin, and Brazilians (0.4%). Mennonite origin (OR 2.95,  $p < 0.009$ ) and having a first-degree family history of cancer (OR 3.58,  $P < 0.0001$ ) were risk factors for cancer diagnosis. Seven rare variants were more frequent among Mennonites affected by cancer (OR  $> 27$ ,  $p < 0.01$ ), five of them in genes previously associated with cancer. Three variants presented higher frequency ( $p < 0.007$ ) when compared to the non-Finnish European population, all of them in genes previously associated with cancer.





## Anais

3271

**CARDIOMYOPATHY AND MORTALITY IN EARLY-ONSET POMPE DISEASE: PARTIAL RESULTS FROM A SYSTEMATIC REVIEW OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY EFFICACY.**

ANA PAULA PEDROSO JUNGES; ALÍCIA DORNELES DORNELLES; GUILHERME PUCCI STANGLER; BARBARA KRUG; CANDICE GONÇALVES; IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ  
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introduction: Pompe Disease (PD) is a deficiency of acid alpha-glucosidase, with progressive glycogen accumulation in tissues. Previous studies on early-onset PD (EOPD) haven't evaluated important endpoints for enzyme replacement therapy (ERT), thus creating the need for reassessing clinical outcomes. Objective: To evaluate efficacy of alpha-glucosidase on cardiomyopathy and mortality for EOPD patients. Methods: We systematically searched PubMed and Embase for prospective clinical studies that included 5 or more patients, published until August 2020, evaluating ERT for EOPD. Outcomes of interest were defined a priori, including cardiomyopathy, assessed according to the left ventricular mass index, and mortality. We present partial results of meta-analysis done only for these outcomes so far, in accordance with PRISMA guidelines. Results: In EOPD, a total of 1543 articles were identified, and, after a selection, 15 articles were included that evaluated outcomes of

Clin Biomed Res 2020; 40 (Supl.)

386

---

40ª SEMANA CIENTÍFICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

interest. Cardiomyopathy was evaluated on 10/15 by left ventricular mass index. There were no significant differences in left ventricular mass [mean change 131.31 (95% CI 91.02, 181.59)]. The death outcome [mean change 0.26 (95% CI 0.13, 0.45)]. Discussion: Our results add information over previous studies on ERT, once evaluated through meta-analysis the impact of ERT on cardiomyopathy and mortality. Therefore, the results indicate improvement in cardiomyopathy and mortality, which are really important outcomes in assessing this disease.

## 12.3 Produção não associada ao doutorado



## RESEARCH ARTICLE

### The Unlicensed and Off-Label Prescription of Medications in General Paediatric Ward: An Observational Study



Alicia Dorneles Dornelles<sup>1</sup>, Lisiane Hoff Calegari<sup>2,3</sup>, Lucian de Souza<sup>2,3</sup>, Patricia Ebone<sup>2,3</sup>, Tiago Silva Tonelli<sup>2,3</sup> and Clarissa Gutierrez Carvalho<sup>2,3,\*</sup>

<sup>1</sup>Postgraduate Program in Child and Adolescent Health, Department of Pediatrics, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil; <sup>2</sup>Department of Paediatrics, Hospital De Clinicas De Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; <sup>3</sup>Department of Paediatrics, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil

**Abstract: Background:** Unlicensed (UL) and Off-label (OL) prescription of medications is common in paediatrics and does not constitute negligent practice since there is often no approved alternative according to FDA bulary.

**Aim:** The study aimed to determine the current frequency of UL and OL prescriptions in children from one month to 12 years of age in a Paediatric Inpatient Unit (PIU).

**Methods:** This is an observational, prospective study, reviewing the prescriptions of all patients admitted to the PIU in a university hospital in a single week in August 2014 and a single week in January 2015.

**Results:** We included 157 patients of median age 18 months and median length of stay 24 days. There were 1,328 prescription items (average of 8.4 items/patient) and only two patients without UL/OL use. During the winter season (August), 27% of prescriptions were classified as UL and 44.6% as OL, and during summer (January), 29.6% as UL and 45.1% as OL. We identified 188 medications, of which the most prescribed were paracetamol (11%) and dipyron (9.5%). The most frequent OL classification was regarding drug formulation (15.8%). In the winter week, the most frequent reasons for admission were respiratory (44%), followed by other clinical causes (CC) (17.3%), while in the summer week, they were CC (26.3%), followed by surgical and gastro-hepatic (23.7%).

**Conclusion:** The OL prescription of medicines for children in Brazil is in accordance with the international literature. The higher prevalence of OL due to formulation found in this study is related to the use of formulations other than those used by the FDA.

## ARTICLE HISTORY

Received: June 18, 2018  
Revised: September 26, 2018  
Accepted: November 07, 2018

DOI:  
[10.2174/15735963190661811151015016](https://doi.org/10.2174/15735963190661811151015016)



**Keywords:** Off-label, prescribing, paediatric medication, unlicensed, prescription, paediatric pharmacology, hospital pharmacology, formulation.

## 1. INTRODUCTION

The lack of specific drugs and licensing for the paediatric population is a chronic global problem - first detected as a concern in the late 1960s in the US by Shirkey (1968), who classified children as therapeutical orphans [1]. According to the American Academy of Pediatrics (AAP), 80% of drugs prescribed for children are not administered according to a recommended standard [2], while Meadows WA *et al.* (2008) estimated that 80-90% of paediatric patients are

prescribed drugs that are insufficiently studied or completely untested in paediatric populations [3]. The concept of non-standard or Off-label use (OL) and unapproved or unlicensed (UL) medication in children may vary according to the authors. In general, the term unapproved drugs is used to refer to drugs manufactured or modified in a hospital [4], chemicals used as medicines such as chloral hydrate, zinc and copper and some agents used exclusively in the treatment of children, such as nitric oxide in pulmonary hypertension [5]. Some studies include the use of drugs that are not indicated in children, or used without a specific dosage in this category [6-11]. Off-label drug use is defined as prescribing the drug in a way other than that directed in the manufacturer's instructions - regarding age group, presentation, dose, frequency and route of administration, or the indication for use in children. Therefore, it is the unauthorized

\*Address correspondence to this author at the Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Ramal Barmes, 2350, Largo Eduardo Zaccaro Faraco, 90035-903 Porto Alegre, Brazil; Tel: 051-3359-8515; Fax 051-3359-8001; E-mail: [cgc.arvalho@hcpa.edu.br](mailto:cgc.arvalho@hcpa.edu.br)