



Brasília, DF | Setembro de 2023

## Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

Relatório preliminar

### Beta-agalsidase

para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com oito anos de idade ou mais

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.  
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

**Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Espanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

**Elaboração do relatório**

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – NATS/UFPR

Astrid Wiens Souza

Ariane Gonçalves Silva Araujo

Felipe Fernando Mainka

Fernanda Stumpf Tonin

Vinicius Lins Ferreira

Relatório preliminar

## Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

## TABELAS

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante. ....	20
Tabela 2 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo Nats .....	21
Tabela 3. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (utilizando a ferramenta RoB 2) para o desfecho eventos clínicos .....	39
Tabela 4. Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída pela ferramenta AMSTAR 2 .....	40
Tabela 5. Avaliação do risco de viés dos estudos intervencionais não randomizados (utilizando a ferramenta ROBINS-I) .....	41
Tabela 6. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o Nats - desfechos por comparação direta ..	43
Tabela 7. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o Nats – desfechos por comparação de switch terapêutico (switching) .....	47
Tabela 8. Análise adicional realizada pelos pareceristas (custos do demandante) – sem reaproveitamento de dose ...	60
Tabela 9. Análise adicional realizada pelos pareceristas (custos do demandante) – com reaproveitamento de dose ..	60
Tabela 10. AIO adicional realizada pelos pareceristas (custos do demandante) .....	69
Tabela 11. AIO adicional realizada pelos pareceristas (custos do demandante) – com reaproveitamento de dose .....	69
Tabela 12. AIO adicional realizada pelos pareceristas (custos do demandante) – com reaproveitamento de dose, e Market share de substituição completa da alfacalsidase pela beta-agalsidase .....	70

## QUADROS

Quadro 1. Diferença entre os relatórios anteriores e o relatório atual .....	16
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....	18
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante. ....	19
Quadro 4. Divergências entre as listas de publicações incluídas pelo demandante e pelo Nats .....	25
Quadro 5. Descrição das principais características dos estudos incluídos pelo Nats .....	30
Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica .....	55
Quadro 7. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do Nats .....	60

## FIGURAS

Figura 1. Progressão e alterações clínicas da doença de Fabry .....	13
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo Nats .....	24
Figura 3. Proporção e peso de pacientes de acordo com classificação etária. Fonte: material do demandante .....	57
Figura 4. Comparação entre custos e doses da alfacalsidase e da beta-agalsidase. Fonte: material do demandante ...	57
Figura 5. Resultados de análise principal de custo-minimização (sem compartilhamento de frascos). Fonte: Material do demandante .....	58
Figura 6. Resultados da análise de sensibilidade da custo-minimização (miligramas equivalente). Fonte: Material do demandante .....	58
Figura 7. Análise de custo-minimização considerando diferentes horizontes temporais. Fonte: Material do demandante. ....	59
Figura 8. Estimativa da população alvo .....	62
Figura 9. Consumo de frascos, conforme tipo de análise e classificação etária. Fonte: material do demandante .....	62
Figura 10. Custo anual médio por paciente. Fonte: material do demandante .....	63
Figura 11. Taxa de adoção das tecnologias (análise primária – difusão rápida). Fonte: material do demandante .....	63

<b>Figura 12. Taxa de adoção das tecnologias (análise de sensibilidade – difusão lenta). Fonte: material do demandante</b>	<b>63</b>
<b>Figura 13. Avaliação do impacto orçamentário – análise primária. Fonte: material do demandante</b>	<b>64</b>
<b>Figura 14. Avaliação do impacto orçamentário – análise de sensibilidade (miligramas-equivalente). Fonte: material do demandante</b>	<b>65</b>
<b>Figura 15. Avaliação do impacto orçamentário – análise de sensibilidade (difusão lenta da terapia de reposição enzimática). Fonte: material do demandante</b>	<b>65</b>
<b>Figura 16. Impacto orçamentário em função da participação de mercado da beta-agalsidase. Fonte: material do demandante</b>	<b>66</b>
<b>Figura 17. Avaliação do impacto orçamentário – análise de sensibilidade (difusão lenta da terapia de reposição enzimática). Fonte: material do demandante</b>	<b>66</b>
<b>Figura 18. Parâmetros populacionais utilizados na avaliação do impacto orçamentário (análise de sensibilidade post-hoc baseada na avaliação da alfavalsidase pela CONITEC). Fonte: material do demandante</b>	<b>67</b>
<b>Figura 19. Estimativa populacional - análise de sensibilidade post-hoc baseada na avaliação da alfavalsidase pela CONITEC. Fonte: material do demandante</b>	<b>67</b>
<b>Figura 20. Custo anual de tratamento - análise de sensibilidade post-hoc baseada na avaliação da alfavalsidase pela CONITEC. Fonte: material do demandante</b>	<b>68</b>
<b>Figura 21. Descrição dos cenários e impacto orçamentário em cinco anos - análise de sensibilidade post-hoc baseada na avaliação da alfavalsidase pela CONITEC. Fonte: material do demandante</b>	<b>68</b>

## Sumário

1.	APRESENTAÇÃO.....	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3.	<b>RESUMO EXECUTIVO</b> .....	10
4.	INTRODUÇÃO.....	13
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	13
4.2	Tratamento recomendado.....	15
4.3	Recomendações anteriores da Conitec.....	15
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	18
5.1	Preço proposto para incorporação.....	19
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	20
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	20
6.2	Busca por evidências realizadas pelos pareceristas do Nats.....	21
6.2.1	Caracterização dos estudos incluídos.....	25
6.2.2	Efeitos desejáveis da tecnologia.....	33
	Sobrevida.....	33
	Qualidade de vida.....	33
	Mortalidade.....	33
	Eventos clínicos.....	33
	Biomarcadores Gb3 e Lyso-Gb3.....	34
	Desfechos renais.....	35
	Desfechos Cardíacos.....	37
	Desfechos Cerebrovasculares.....	37
6.2.3	Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	38
	Eventos adversos.....	38
	Desenvolvimento de anticorpo.....	38
6.2.4	Avaliação do risco de viés dos ECR.....	39
6.2.5	Avaliação da qualidade da revisão sistemáticas.....	39
6.2.6	Avaliação do risco de viés dos estudos intervencionais não randomizados (ROBINS-I).....	40
6.2.7	Certeza geral das evidências (GRADE).....	41
6.3	Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	55
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	55
7.1	Avaliação econômica.....	55
7.2	Impacto orçamentário.....	60
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	70
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	70
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	72
11.	CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL.....	72
12.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	73
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	73
	REFERÊNCIAS.....	74
	ANEXOS.....	78
	APÊNDICES.....	83

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 14/04/2023 pela Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário da beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática para tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com oito anos de idade ou mais, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

Relatório preliminar

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Beta-agalsidase

**Indicação:** Tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com oito anos de idade ou mais

**Demandante:** Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

**Introdução:** Doença de Fabry (DF) se caracteriza por uma condição congênita ligada ao cromossomo X, a qual ocorre devido à uma deficiência na enzima alfa-galactosidase A ( $\alpha$ -GalA), que resulta no acúmulo lisossômico de globotriaosilceramida (GL-3 ou Gb3) em uma ampla variedade de células, levando a manifestações clínicas multissistêmicas da doença. A DF é um distúrbio metabólico ultrarraro (1 para 117.000 nascidos vivos) que afeta crianças e adultos de ambos os sexos. Devido a um amplo espectro de apresentação clínica, a DF é classificada em dois fenótipos principais: a) fenótipo clássico, mais grave, com sintomas ocorrendo nas primeiras décadas de vida; b) fenótipo não clássico, com não clássico, tipicamente presentes entre a terceira a sétima década de vida. A ocorrência de insuficiência e falência renal, além das complicações cardiovasculares e acidente vascular cerebral nos pacientes afetados pela DF resultam em impactos significativos na qualidade de vida do paciente, principalmente para aqueles não tratados, que chegam a ter uma redução na expectativa de vida de até 20 anos. Sendo assim, como ocorre com as demais doenças de depósito lisossômico, a terapia de reposição enzimática (TRE) apresenta-se como alternativa de tratamento específico para os pacientes com DF, pois a TRE apresenta um potencial benefício na redução de danos nos tecidos e órgãos-alvo da doença, que em grande maioria dos casos são irreversíveis.

**Histórico de recomendações da Conitec:** A beta-agalsidase já foi avaliada anteriormente, junto com a alfa-galsidase, pelo MS em dois relatórios (Relatório nº 574 de Outubro/2020 e Relatório nº 384 de dezembro de 2018), porém em ambas as ocasiões os membros da Conitec deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação no SUS do medicamento beta-agalsidase e alfa-galsidase para o tratamento da Doença de Fabry, considerando os indicadores de eficiência apresentados e a estimativa elevada de impacto orçamentário. Porém em 2023, sob nova demanda, foi publicado o Relatório nº 803 favorável a incorporação, no âmbito SUS, da alfa-galsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade, sugerindo uma nova perspectiva para as TRES.

**Pergunta:** “Qual é a eficácia, efetividade e segurança da beta-agalsidase, em comparação à alfa-galsidase, no tratamento de pacientes com oito anos de idade ou mais com o fenótipo clássico da doença de Fabry?”

**Evidências clínicas:** Foram incluídas vinte e duas publicações, sendo uma revisão sistemática de estudos crossover, um ECR e vinte estudos observacionais. Cinco publicações reportaram desfechos por comparação direta entre beta-agalsidase e alfa-galsidase, as quais apresentavam alto risco de viés, todos os estudos apresentaram uma qualidade de evidência baixa a muito baixa. Dezesete estudos reportaram os desfechos por avaliação de troca terapêutica entre os pacientes (*switching*): 1 revisão sistemática com qualidade criticamente baixa (que analisou 8 dos estudos de switch terapêutico incluídos neste relatório) e mais 8 estudos publicados após a revisão sistemática. Os resultados foram bem heterogêneos não sendo evidenciado superioridade de uma TRE em relação a outra. Nenhum estudo reportou desfechos de sobrevida. Desfechos de qualidade de vida, mortalidade, cerebrovascular e eventos adversos só foram reportados em estudos de switch terapêutico. Não foi observado mudança na qualidade de vida dos pacientes após troca terapêutica entre as TRES. Treze mortes foram reportadas, em um acompanhamento a longo prazo (> 80 meses), e poucos estudos reportaram eventos adversos, sendo encontrado uma taxa de incidência agrupada de eventos adversos maiores, igual a 0,04 eventos por pessoa-ano (IC95%: 0,01; 0,19), enquanto estudos mais recentes não têm observado a ocorrência de eventos adversos sérios. Apenas um estudo de switch reportou desfecho cerebrovascular, sendo reportado um risco reduzido para AVC e ataque isquêmico transitório na troca entre as TRES (RR 0,20; IC 95% 0,03; 0,29). A ocorrência de eventos clínicos foi reportada tanto por comparação direta como por switching, sendo considerada similar entre beta-agalsidase e alfa-galsidase com HR= 0,96 (IC95% 0,59; 1,57, p=0,87) (qualidade da evidência baixa). Foi verificado redução dos níveis Gb3 e Lyso-Gb3 por ambas as TRES, sem evidência de diferenças significativas entre elas, contudo os resultados foram muito heterogêneos, principalmente relacionados a subgrupos de pacientes com DF. Em ambos os tipos de comparação (direta e switching), os desfechos relacionados a função renal e cardiovascular foram considerados semelhantes entre as TRES, considerando a redução da taxa de filtração glomerular (TFGe: - 0,52ml/min/173 m<sup>2</sup>; IC 95% -3,22; 2,19; p=0,708)

e redução do hipertrofia ventricular esquerda (IMVE:  $-2,26 \text{ g/m}^2$ , 7 (IC95%  $-5,39$ ;  $0,87$ ,  $p=0,150$ ), respectivamente, entretanto a intensidade dessas reduções foi variável nos estudos (qualidade da evidência muito baixa para ambos os desfechos). Em relação ao desenvolvimento de anticorpo contra a TRE (anti-TRE), foi detectado apenas em homens com DF, e em maior proporção nos pacientes tratados com beta-agalsidase quando comparado com os tratados com alfafalsidase (OR=  $2,8$  (IC95%  $1,02$ ;  $7,88$ ,  $p=0,041$ ) (qualidade da evidência baixa).

**Avaliação econômica:** Foi desenvolvida uma análise de custo-minimização na perspectiva do SUS comparando beta-agalsidase versus alfafalsidase para pacientes com doença de Fabry, fenótipo clássico, com idade igual ou superior a 8 anos. Os custos dos medicamentos foram estimados de acordo com classificação etária: crianças (8 a 11 anos), adolescentes (12 e 17 anos) e adultos; sendo considerados parâmetros populacionais gerais de acordo com o IBGE para definir a proporção e o peso médio entre crianças, adolescentes e adultos. Para alfafalsidase, o modelo considerou o valor proposto pelo demandante em seu relatório de incorporação, sendo este de R\$ 2.987,00 por frasco de 3,5mg. Para beta-agalsidase, o modelo considerou o valor proposto pelo demandante desta avaliação de tecnologia, sendo este de R\$ 5.775,00 por frasco com 35mg. Os resultados foram expressos como a diferença de custos por paciente. Para o cenário base, o custo anual médio por paciente equivale a R\$ 295.081,94 com a alfafalsidase e de R\$ 292.157,83 com a beta-agalsidase (diferença de R\$ 2.924,12 reais). As análises de sensibilidade apresentadas pelo demandante indicaram resultados nesta mesma direção. Em análises complementares realizadas pelos pareceristas do Nats, foi demonstrado resultados próximos a estes ao considerar os mesmos custos dos medicamentos apresentados pelo demandante.

**Análise de impacto orçamentário:** Estimou-se 461 pacientes no primeiro ano. Os custos considerados nesta análise foram os mesmos utilizados na análise de custo-minimização, também realizando ponderação para proporção e peso em cada classificação etária. Com a incorporação de beta-agalsidase, na análise principal foi estimado uma economia de 269 mil reais no primeiro ano, 663 mil reais no quinto ano, e um acumulado de 2,3 milhões de reais em cinco anos. Em análises complementares realizadas pelos pareceristas do Nats, foi demonstrado resultados próximos a estes ao considerar os mesmos custos dos medicamentos apresentados pelo demandante.

**Experiências internacionais:** Não foram encontradas recomendações formais do uso da beta-agalsidase para o tratamento de pacientes com doença de Fabry com oito anos ou mais nas seguintes agências: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Medicines Consortium (SMC), The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) e Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). Ainda que não tenha sido especificado a idade do público-alvo, a tecnologia encontra-se disponível em Portugal, segundo a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) avaliou a tecnologia em maio de 2005, porém a recomendação foi desfavorável a incorporação da tecnologia no sistema de saúde Canadense, sendo que naquele momento não havia evidências disponíveis sobre a tecnologia alterar o curso natural da doença. A agência francesa de avaliação de tecnologias em saúde, Haute Autorité de Santé (HAS), recomendou beta-agalsidase como estratégia terapêutica de primeira linha para pacientes com mais de 16 anos de idade (na ausência de dados) cujo diagnóstico de doença de Fabry esteja confirmado.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram detectadas três tecnologias potenciais para tratamento da doença de Fabry. São eles: isaralgagene civaparovec, estimulador do gene galactosidase alfa; pegunigalsidase alfa, estimulador de alfa-galactosidase; venglustate, inibidor da glicosilceramida sintase. A pegunigalsidase alfa já possui aprovação no FDA e EMA

**Considerações finais:** Com base nas evidências clínicas de qualidade baixa ou muito baixa, pelo sistema GRADE, não foi identificado diferenças significativas entre beta-agalsidase  $1,0 \text{ mg/kg}$  comparada à alfafalsidase  $0,2 \text{ mg/kg}$  para desfechos de eficácia (mortalidade, ocorrência de eventos clínicos, níveis dos biomarcadores Gb3 e Lyso-Gb3, desfecho renal, desfecho cardiovascular e desfecho cerebrovascular), assim como também não foi evidenciado prejuízo para a qualidade de vida ou da segurança (ocorrência de eventos adversos ou desenvolvimento de anticorpo contra TRE). Estudos adicionais são necessários, especialmente estudos de não inferioridade ou equivalência. Os resultados da análise econômica realizada pelo demandante indicaram uma economia anual de até 3 mil reais na comparação entre beta-agalsidase e alfafalsidase. Na análise de impacto orçamentário, o demandante estimou uma economia de 269 mil reais no primeiro ano, 663 mil reais no quinto ano, e um acumulado de 2,3 milhões de reais em cinco anos. Em análises complementares realizadas pelos pareceristas do Nats, foi demonstrado resultados próximos a estes ao considerar os mesmos custos dos medicamentos apresentados pelo demandante.

**Perspectiva do paciente:** Foi aberta a Chamada Pública nº 18 de 2023 no período de 5 a 15 de junho do mesmo ano e 103 pessoas se inscreveram. A definição dos representantes titular e suplente foi realizada por sorteio feito em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos. O participante de 16 anos iniciou o uso do beta-agalsidase em 2019 por meio de doação, após receber o diagnóstico em 2017. Informou que houve melhora dos sintomas, as crises cessaram e ganhou qualidade de vida. No entanto, os sintomas voltam a se manifestar se houver interrupção entre as infusões.

**Resultado Preliminar da Conitec:** No dia 19 de setembro de 2023, na 15ª Reunião Extraordinária da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS, de beta-agalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com oito anos de idade ou mais. Para essa recomendação, os membros reconheceram que as evidências científicas demonstram similaridade de eficácia, segurança e efetividade de beta-agalsidase em relação ao comparador disponível no SUS. No entanto, concluíram que não foram apresentadas vantagens econômicas competitivas para a incorporação de mais uma opção similar para a mesma condição clínica.

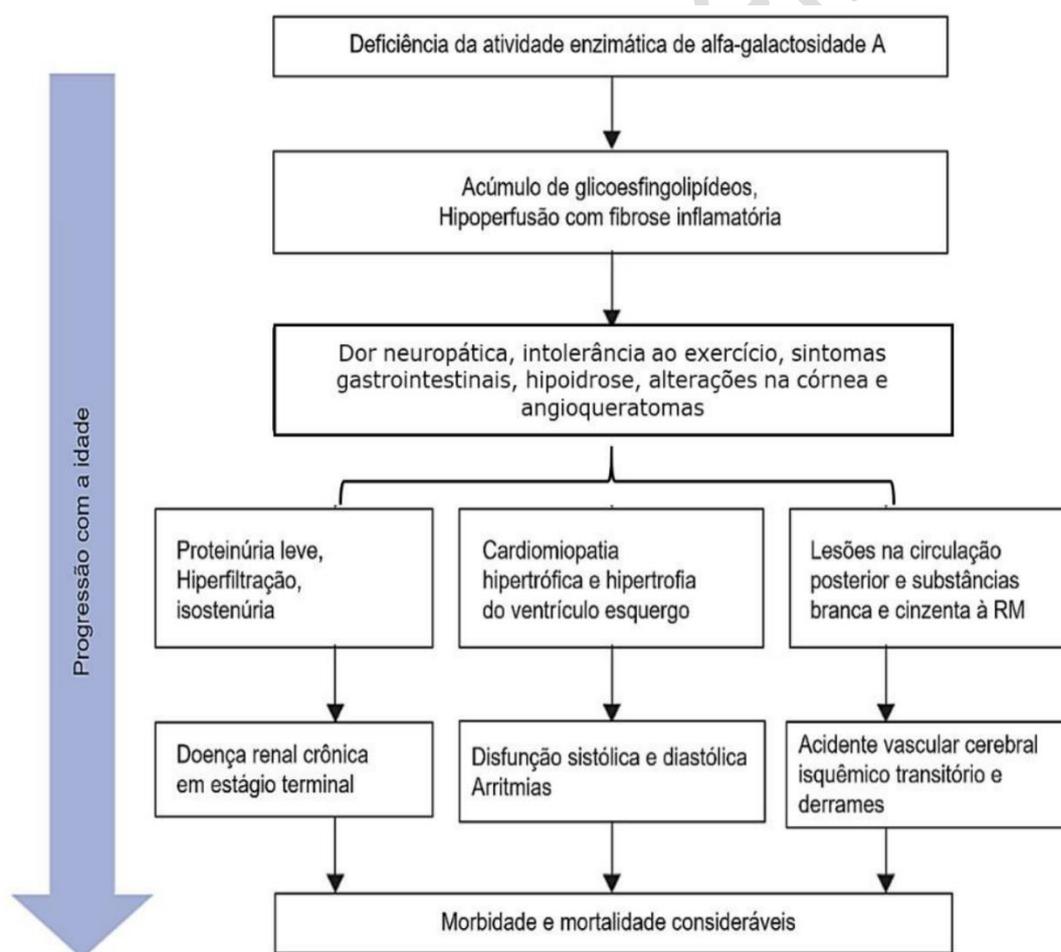
Relatório preliminar

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A doença de Fabry (DF) é uma doença hereditária ultrarrara (1), caracterizada por um distúrbio de armazenamento lisossômico ligado ao cromossomo X causado pela deficiência parcial ou total no gene da alfa galactosidase A ( $\alpha$ -gal A) (2,3). A mutação no gene  $\alpha$ -gal A é o principal responsável pelo acúmulo lisossomal de glicosfingolipídeos, principalmente da globotriaosilceramida (Gb3, conhecida como ceramida trihexosídeo) (2,3). O acúmulo progressivo de glicosfingolipídeos, em especial a Gb3, leva a disfunção celular nas células endoteliais vasculares, musculares lisas, epiteliais e ganglionares. As disfunções celulares são as principais responsáveis pelos sinais e sintomas manifestados na doença de Fabry, dentre eles, destacam-se a hipoperfusão com fibrose inflamatória que consequentemente leva a manifestação de dores neuropáticas, intolerância ao exercício, sintomas gastrointestinais, hipoidrose/anidrose, opacidade córnea/lenticular e angioqueratomas. Em alguns casos, os pacientes progridem para doença cardíaca, doença cerebrovascular e doença renal podendo chegar ao óbito (**Figura 1**) (2,4).

**Figura 1. Progressão e alterações clínicas da doença de Fabry**



Fonte: Relatório Agalsidase (2023) (5). Adaptado de Zarate et al. (2008) (2,6); RM: Ressonância magnética

A progressão para qualquer um dos caminhos apresentados na figura anterior, pode ocorrer de forma independente, ou seja, alguns pacientes podem apresentar doença cardíaca mais grave, enquanto em outros a doença renal pode ser predominante (2).

A DF abrange pelo menos dois fenótipos que são responsáveis pelas suas principais características, um deles conhecido como fenótipo não clássico ou atípico principal, responsável pelas variantes de não clássico, e o fenótipo clássico, considerado a forma mais grave da doença onde o processo de armazenamento lisossômico, em alguns casos, é constatado no período pré-natal, porém os sintomas não se desenvolvem até a primeira infância (4,7). Segundo a literatura, as manifestações sintomáticas dos pacientes com fenótipo clássico começam entre 4 e 8 anos de idade (8,9) sendo que os primeiros sintomas incluem neuropatia periférica, hipoidrose, náusea, dor abdominal, diarreia pós-prandial, crescimento deficiente e dificuldades escolares (associadas a faltas frequentes, baixa participação em atividades físicas e problemas comportamentais relacionados à dor crônica e problemas gastrointestinais) (10–12).

Por ser uma doença associada ao cromossomo X observa-se uma maior incidência no sexo feminino, onde os heterozigotos femininos desenvolvem sintomas por meio de uma série de mecanismos ainda não muito bem elucidados, porém uma alta porcentagem dessas mulheres desenvolvem envolvimento de órgãos vitais, incluindo rins, coração e/ou cérebro cerca de uma década mais tarde do que os homens (13). Nos homens, a DF clássica geralmente é observada em pacientes hemizigóticos com < 1% da atividade da enzima  $\alpha$ -gal A e atividade enzimática residual naqueles com DF de não clássico (4). No sexo masculino a evolução tende a apresentar maior progressão levando frequentemente a proteinúria e consequente insuficiência renal sendo a causa mais frequente de morte no sexo masculino quando comparado ao sexo feminino (10,11). Os pacientes do sexo feminino não manifestam complicações tão graves quanto aqueles do sexo masculino, porém a mortalidade por doença cardíaca e acidente vascular cerebral tende a ser mais evidente no sexo feminino (10,11).

As manifestações clínicas e a evolução progressiva da DF envolvendo rins, coração e doença cerebrovascular são os principais responsáveis pela insuficiência renal, cardiomiopatia e acidentes vasculares cerebrais em adultos. Portanto, representam as principais causas de morbidade relacionada à doença e já estão bem consolidados no meio clínico. Porém uma das principais preocupações clínicas associadas a DF está relacionada a dor neuropática, pois durante as duas primeiras décadas de vida do paciente com DF esta é a principal causa de morbidade relacionado a doença, pois afeta o bem-estar geral do paciente, gerando limitações no funcionamento físico e social, na sua capacidade de realizar atividades da vida diária e responsabilidades de trabalho, além de levar a dificuldades na frequência escolar resultando em diminuição da qualidade de vida, principalmente quando comparado com a população em geral (3,14).

Por se tratar de uma doença ultrarrara que engloba diferentes etnias, estimar a incidência e a prevalência precisa da DF vem sendo um desafio. Estima-se que a incidência da DF na população geral varia entre 1 a cada 476.000 (15) a 1 a cada 117.000 (16) nascidos vivos, segundo estudos realizados no Reino Unido e Austrália. A prevalência da doença é

estimada de 0,21 a 0,85 casos por 100.000 habitantes, em estudos realizados no Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia e Países Baixos (13).

O Brasil ainda carece de estudos sobre incidência e prevalência da DF, porém, segundo o Fabry Registry, mantido pela Sanofi Genzyme, um estudo de alcance global de mais de 20 anos de experiência no registro de informações centradas no paciente com DF (NCT00196742) (17), até novembro de 2019, cerca de 294 pessoas com DF estavam registradas no Brasil, sendo 111 do sexo masculino e 183 do sexo feminino (18). Até então, 51 (45,9%) pacientes do sexo masculino apresentavam o fenótipo clássico e 84 (45,9%) pacientes do sexo feminino (18). A distribuição do fenótipo foi semelhante ao restante dos pacientes do Fabry Registry (17).

## 4.2 Tratamento recomendado

As Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry foram publicadas pelo Ministério da Saúde (MS) em outubro de 2021 (12). As diretrizes orientam sobre o diagnóstico clínico, laboratorial e molecular da doença, além do controle sintomático e prevenção de complicações, visto que até então não havia nenhuma terapia de reposição enzimática (TRE) disponibilizada aos pacientes no Sistema Único de Saúde (12).

Porém, em março de 2023 o MS, por intermédio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), publicou o relatório nº 803 favorável a incorporação, no âmbito SUS, da alfafalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade. A decisão de incorporação foi publicada no Diário Oficial da União nº 96, seção 1, página 254, em 22 de maio de 2023, ou seja, desde então os pacientes com DF passaram a ter uma TRE disponível (5).

A Alfafalsidase é uma forma recombinante da enzima alfa-galactosidase A. É produzida em linhagem celular humana para conferir um perfil de glicosilação humana que possa influenciar a captação pelos receptores de manose-6-fosfato na superfície das células alvo. É indicada para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry. A posologia recomendada para o uso de alfafalsidase é de 0,2 mg/kg a cada duas semanas por infusão intravenosa com duração de até 40 minutos (5).

O principal objetivo da terapia de reposição enzimática com alfafalsidase é normalizar os níveis de  $\alpha$ -gal A no organismo dos pacientes, reduzindo assim os níveis plasmáticos de Gb3 e, conseqüentemente, o seu acúmulo progressivo nos órgãos-alvo. A alfafalsidase age no organismo realizando a hidrólise de Gb3 plasmático e dentro de diversos tecidos (5).

## 4.3 Recomendações anteriores da Conitec

Em 2018, a beta-agalsidase foi avaliada pelo MS juntamente com a alfafalsidase (relatório 384 – Dezembro/2018), com decisão final de recomendar a não incorporação das TRE na doença de Fabry (70ª reunião da Conitec, em 29 de agosto de 2018), devido a: 1) incerteza em relação aos benefícios trazidos pela TRE na mudança da história natural da

doença, 2) não clareza sobre os critérios que seriam utilizados para indicar o tratamento, 3) incerteza sobre quais subgrupos teriam maior probabilidade de se beneficiar pelo tratamento.

Em 2020, a beta-agalsidase foi avaliada pelo MS (relatório nº 574 – Outubro/2020). Os membros da Conitec presentes na 91ª reunião ordinária, no dia 08 de outubro de 2020, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação no SUS do medicamento beta-agalsidase para tratamento de longo prazo da reposição enzimática em pacientes acima de 16 anos com diagnóstico confirmado de Doença de Fabry, devido a: 1) não comprovação de interrupção da progressão da doença, 2) evidências limitadas quanto ao número de pacientes incluídos nos estudos clínicos comparativos, 3) evidências limitadas quanto ao tempo de acompanhamento dos pacientes nos estudos comparativos, 4) elevado impacto orçamentário que a incorporação representaria ao SUS (19). Nesse mesmo momento a alfafalsidase foi avaliada e teve o mesmo parecer, porém em 2023 ela foi incorporada no âmbito SUS, sugerindo uma nova perspectiva para as TRE.

### Principais diferenças do atual relatório com os relatórios anteriores

As principais diferenças entre os relatórios anteriores e o atual relatório de avaliação da Beta-agalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com oito anos de idade ou mais estão descritos no Quadro 1.

#### Diferença entre os relatórios anteriores e o relatório atual

**Quadro 1. Diferença entre os relatórios anteriores e o relatório atual**

Relatório	Nº 384 – Dezembro/2018	Nº 574 – Outubro/2020	Relatório atual
População	Pacientes com doença de Fabry	Pacientes com idade superior a 16 anos com doença de Fabry	Pacientes com oito anos de idade ou mais
Comparador utilizado na pergunta PICOS	Placebo ou alfafalsidase/beta-agalsidase entre si (ou doses diversas de enzima recombinante)	Tratamento de suporte	Alfafalsidase
Nº total de publicações incluídas	19	2 publicações	22 publicações (referente a 18 estudos)
Tipos de estudos incluídos	Ensaio clínico randomizado (n=14) revisões sistemáticas (n=4) estudos de custo-efetividade (=1)	Ensaio clínico randomizado (n=2)	Revisão sistemática (n=1) Ensaio clínico randomizado (n=1) Estudos observacionais (n=16)
Incluiu estudos de pacientes que fizeram troca de terapia ( <i>switching</i> )	Sim (n=8 publicações)	Não	Sim (n=17 publicações)
Desfechos avaliados no GRADE	Morte e Sobrevida; Desfecho clínico combinado: tempo até o	Qualidade de vida (SF-36); Dor ( <i>McGill Pain</i>	Qualidade de vida (SF-36); Mortalidade; Eventos clínicos;

	primeiro evento clínico (renal, cardíaco, cerebrovascular ou morte); Qualidade de vida (MIF/EuroQol/SF-36); Evento cerebrovascular (AVC e/ou AIT) e cardíacocoronariano (IAM, SCA ou arritmia grave); Doença renal terminal (diálise ou transplante renal); Nefropatia/Alteração da função glomerular/renal (creatinina, taxa de filtração glomerular ou DCE); Hipertrofia de câmaras esquerdas (por ecocardiografia/RNM); Dor (BPI/MQOL); Capacidade funcional (NYHA, CVF); Efeitos adversos graves: Anafilaxia, morte ou incapacidade permanente	Questionnaire); Dor (Brief Pain Inventory); Função renal; Doenças cerebrovasculares; Concentração plasmática de Gb3	Níveis de Gb3 e Lyso-Gb3; Desfecho renal; Desfecho cardiovascular; Desfecho cerebrovascular; Eventos adversos; Desenvolvimento de anticorpos
<b>Tipo da avaliação econômica escolhida</b>	Foi feita somente análise de impacto orçamentário	Custo-utilidade	Custo-minimização
<b>Comparador utilizado na avaliação econômica</b>	Não se aplica	Tratamento de suporte	Alfagalsidase
<b>População elegível no primeiro ano de uso da tecnologia</b>	897 (2019)	582 (ano 2021)	461 (ano 2023)

É importante destacar que, nas avaliações anteriores, a alfagalsidase não estava incorporada no SUS. No relatório 384 de dezembro de 2020, o objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança de ambas as enzimas no tratamento da DF. Portanto, o comparador foi placebo, outra TRE, ou ainda doses diversas de enzima recombinante. Os benefícios encontrados foram retardo na progressão de algumas morbidades como dor (de caráter neuropático) e cardiopatia secundária, particularmente a hipertrofia de ventrículo esquerdo, com ação clínica semelhante para ambas as enzimas. Já o comparador utilizado no relatório nº574 de outubro de 2020 foi o tratamento de suporte (tratamento dos principais sintomas associados a doença de Fabry). Nessa avaliação, não foram identificados benefícios com uso de beta-agalsidase para resultados relacionados à qualidade de vida, dor e desfechos composto incluindo função renal, doenças cardíacas e doenças cerebrovasculares em análise por intenção de tratar; foi observada redução significativa da concentração plasmática de Gb3, e perfil de segurança semelhante ao placebo. O relatório conclui que os benefícios tanto da alfagalsidase quanto da beta-agalsidase para doença de Fabry são sobre desfechos em saúde pouco importantes para a tomada de decisão, sem evidências significativas de modificação no curso natural da doença.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A beta-agalsidase é usada como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry, onde o nível de atividade da enzima  $\alpha$ -galactosidase está ausente ou inferior ao normal. Os pacientes que são acometidos com a doença de Fabry, apresentam uma substância gordurosa, chamada globotriaosilceramida (GL-3), que não é removida das células do corpo e tendem-se a se acumular nas paredes dos vasos sanguíneos dos principais órgãos. Beta-agalsidase atua na reposição da enzima ausente, ajudando a restaurar a quantidade de atividade enzimática para remover o GL-3 das células.

### Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento biológico
<b>Princípio ativo</b>	Beta-agalsidase
<b>Nome comercial</b>	Fabrazyme®
<b>Apresentação</b>	Beta-agalsidase 35 mg pó liofilizado para solução injetável - frasco-ampola contendo 37 mg de beta-agalsidase, com uma dose extraível de 35 mg após a reconstituição
<b>Detentor do registro</b>	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda
<b>Fabricante</b>	Genzyme Ireland Ltda.
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Beta-agalsidase é indicado para o uso no tratamento de longo prazo da reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com oito anos de idade ou mais
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	A dose recomendada de beta-agalsidase é de 1,0 mg/kg de peso corporal, administrada a cada 2 semanas como uma infusão intravenosa (IV)
<b>Patente</b>	Pedido BR 11 2016 008086 6, até a última atualização deste relatório estava indeferido. Caso o depositante entre com recurso, este seja aceito e a patente concedida, ficará vigente até 22/10/2024.

**Fonte:** Bula da beta-agalsidase

Patente: Ministério da Economia. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>. Acessado em 29 de agosto de 2023

**Contraindicações:** O tratamento com beta-agalsidase é contraindicado se houver evidência clínica de hipersensibilidade (anafilaxia) à beta-agalsidase ou a qualquer outro componente da fórmula.

**Cuidados e Precauções:** Como acontece com qualquer produto proteico administrado por via intravenosa, os pacientes podem desenvolver anticorpos contra a proteína e reações imunomediadas são possíveis. A maioria dos pacientes desenvolvem anticorpos IgG contra beta-agalsidase (r-h $\alpha$ GAL). Estes pacientes apresentam um risco maior de reações associadas à infusão, a maioria das quais são de intensidade leve a moderada. Se uma reação associada à infusão ocorrer durante a administração de beta-agalsidase, a diminuição da velocidade de infusão, a interrupção temporária e/ou a administração de antipiréticos, anti-histamínicos e/ou corticosteroides pode melhorar os sintomas. Se reações alérgicas graves ou anafilactóides ocorrerem, a interrupção imediata da administração de beta-agalsidase e os padrões

médicos atuais para o tratamento de emergência devem ser considerados. Os riscos e benefícios da readministração de beta-agalsidase após uma reação de hipersensibilidade grave ou anafilactóide devem ser considerados. Os pacientes que tiveram um teste cutâneo positivo ou que tiveram resultados positivos para anticorpos IgE contra r-hαGAL foram reintroduzidos com beta-agalsidase de forma bem-sucedida. A administração inicial de reintrodução deve ser em uma dose baixa e em uma baixa velocidade de infusão (1/2 da dose terapêutica [0,5 mg/kg] a 1/25 da velocidade padrão inicial recomendada [0,01mg/min]). Uma vez que o paciente tolere a infusão, a dose pode ser aumentada até atingir a dose terapêutica de 1 mg/kg e a velocidade de infusão pode ser aumentada titulando-se lentamente para cima, conforme tolerado.

Sugere-se que os pacientes sejam monitorados periodicamente quanto a formação de anticorpos IgG.

**Eventos adversos:** Os eventos adversos estão listados por frequência e de acordo com os termos da Classe de Sistema de Órgãos do Dicionário Médico de Atividades Regulatórias (MedDRA) registrados em um total de 181 pacientes tratados em estudo de fase II no Japão, estudo de extensão de fase I e II, estudos de extensão aberto/duplo cego de fase III, estudos de extensão aberto/duplo-cego de fase IV e estudo pediátrico de fase II para um mínimo de uma infusão por no máximo 5 anos.

**Reações muito comuns (> 10% dos pacientes):**

- Náuseas, vômitos, calafrios, pirexia, sensação de frio, cefaleia e parestesia.

**Reações comuns (≥ 1% até 10% dos pacientes):**

- Taquicardia, palpitações, lacrimejamento aumentado, dor abdominal superior, desconforto abdominal, desconforto gástrico, hipoestesia oral, fadiga, desconforto torácico, sensação de calor, edema periférico, dor, astenia, dor torácica, mal-estar, edema facial, hipertermia, aumento da pressão arterial, aumento da temperatura corporal, aumento da frequência cardíaca, diminuição da pressão arterial, dor nas extremidades, mialgia, dor nas costas, espasmos musculares, artralgia, tensão muscular, rigidez musculoesquelética, tonturas, sonolência, hipoestesia, sensação de queimação, letargia, dispneia, congestão nasal, aperto na garganta, sibilância, tosse, dispneia exacerbada, prurido, urticária, “rash” cutâneo, eritema, prurido generalizado, edema angioneurótico, palidez.

A maioria destes eventos adversos relacionados ao produto foi avaliada como leve ou moderada em intensidade.

### 5.1 Preço proposto para incorporação

#### Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante <sup>1</sup>	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% <sup>2</sup>	Preço praticado em compras públicas (SIASG) <sup>3</sup>
--------------	--	--	--

Beta-agalsidase 35 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML	R\$ R\$ 5.775,00	R\$ 12.783,30	R\$ 9.881,50
--	------------------	---------------	--------------

<sup>1</sup> Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

<sup>2</sup> Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED);

<sup>3</sup> Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, sobre eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do Fabrazyme® (beta-agalsidase), para o tratamento de pacientes com 8 anos ou mais com fenótipo clássico da Doença de Fabry, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na **Tabela 1**.

**Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.**

<b>População</b>	Pacientes com doença de Fabry, de qualquer gênero e idade, com fenótipo clássico.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Beta-agalsidase (Fabrazyme®)
<b>Comparador</b>	Alfagalsidase (Replagal®)
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	<p>Desfechos de eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidade</li> <li>• Desfechos renais: taxa de filtração glomerular (TFG), proteinúria, relação de proteína / creatinina urinária (RPC), nível sérico de creatinina, diálise, doença renal em estágio terminal, transplante renal);</li> <li>• Desfechos cardiovasculares: hipertrofia do ventrículo esquerdo, massa ventricular do ventrículo esquerdo (MVVE), índice de massa ventricular esquerda (IMVE), espessura diastólica da parede posterior, espessura do septo ventricular, arritmia sintomática, angina, infarto do miocárdio (IM), uso de dispositivos cardiovasculares;</li> <li>• Desfechos cerebrovasculares: acidente vascular cerebral (AVC), ataque isquêmico transitório (AIT), lesões da substância branca;</li> <li>• Severidade da doença (avaliada pelo Disease Severity Scoring System - DS3 e Mainz Severity Score Index - MSSSI);</li> <li>• Qualidade de vida;</li> <li>• Dor;</li> </ul> <p>Desfechos de segurança:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Desenvolvimento de anticorpos</li> </ul>
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico (controlado ou não); estudos observacionais, exceto séries de casos.

**Pergunta:** “Qual é a efetividade da beta-agalsidase, em comparação à alfafalsidase, no tratamento de pacientes com o fenótipo clássico da doença de Fabry?”.

Considerando as estratégias de busca realizada pelo demandante como descritas no **Anexo 1**, essas buscas foram realizadas em 30 de janeiro de 2023 nas bases de dados Medline (via Ovid), Embase, Cochrane CENTRAL (via Ovid) e LILACS, sem restrições para delineamento do estudo, data ou formato de publicação. Foram considerados elegíveis os estudos atendendo as definições da PICO e que continha pacientes com fenótipo clássico, sendo incluído mesmo aqueles com fenótipo misto ou não especificado. Também foram incluídos estudos analisando troca terapêutica (switch) entre beta e alfafalsidase. Como critério de exclusão o demandante cita publicações realizadas antes do ano 2000, em outra língua, que não o inglês, ou na forma de resumo ou séries de caso.

No **Anexo 2**, consta o fluxograma de inclusão dos artigos apresentado pelo demandante, sendo recuperado 703 referências, com 49 publicações avaliadas na elegibilidade resultando na inclusão de 22 publicações relacionada a 18 estudos: 1 ensaio clínico randomizado (ECR), que analisou beta-agalsidase em dose inferior a recomendada em bula, e 17 estudos observacionais.

## 6.2 Busca por evidências realizadas pelos pareceristas do Nats

A pergunta de pesquisa estruturada pelo Nats foi: “Qual é a eficácia, efetividade e segurança da beta-agalsidase, em comparação à alfafalsidase, no tratamento de pacientes com oito anos de idade ou mais com o fenótipo clássico da doença de Fabry?”. A pergunta do demandante foi reformulada pelo Nats, para incluir eficácia e segurança e especificar a faixa etária aprovada em bula para o uso de beta-agalsidase. Foi acrescentado na estruturação da PICO, desfechos de sobrevida, taxa de eventos clínicos e mensuração dos níveis plasmáticos e/ou urinários de globotriaosilceramida (GL-3 ou Gb3) ou globotriaosilesfingosina (lysoGb3d) na análise de eficácia e mantido apenas os desfechos considerados críticos e importantes. Também foi ampliado os delineamentos dos estudos, para inclusão de revisões sistemáticas com ou sem metanálise, como apresentado na **Tabela 2**.

**Tabela 2 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo Nats**

<b>População</b>	Pacientes com doença de Fabry, de qualquer gênero e idade, com fenótipo clássico.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Beta-agalsidase
<b>Comparador</b>	Alfafalsidase
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	<b>Desfechos de eficácia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida</li> </ul>

<b>Tipo de estudo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxa de eventos clínicos (evento renal, cardiovascular, cerebrovascular ou morte)</li> <li>• Mortalidade</li> <li>• Níveis plasmáticos e/ou urinários de globotriaosilceramida (GL-3 ou Gb3) e/ou globotriaosilesfingosina (LysoGb3)</li> <li>• Desfechos renais: taxa de filtração glomerular (TFG), proteinúria, relação de proteína/creatinina urinária (RPC), nível sérico de creatinina, diálise, doença renal em estágio terminal, transplante renal);</li> <li>• Desfechos cardiovasculares: hipertrofia do ventrículo esquerdo, massa do ventrículo esquerdo (MVE), índice de massa ventricular esquerda (IMVE), espessura diastólica da parede posterior, espessura do septo ventricular, arritmia sintomática, angina, infarto do miocárdio (IM), uso de dispositivos cardiovasculares;</li> <li>• Desfechos cerebrovasculares: acidente vascular cerebral (AVC), ataque isquêmico transitório (AIT), lesões da substância branca;</li> <li>• Qualidade de vida;</li> </ul> <p><b>Desfechos de segurança:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Desenvolvimento de anticorpos</li> </ul>
	Revisões Sistemáticas com ou sem metanálises, estudos intervencionais (randomizados ou não) e estudos observacionais longitudinais (prospectivos ou retrospectivos).

Fonte: Elaboração própria.

A busca foi refeita em 13 de junho de 2023, nas plataformas Pubmed, Embase, Cochrane CENTRAL e LILACS (complementada por busca manual). A estratégia foi construída utilizando termos controlados e não controlados relacionados somente a doença (Doença de Fabry) e a intervenção (beta-agalsidade), utilizando os operadores booleanos OR e AND (ver **Apêndice 1**). Não houve restrição por data ou tipo de publicação. Adicionalmente, foi realizada a busca manual por meio da leitura das referências dos estudos incluídos. Foram elegíveis todos os estudos que incluíam pacientes com doença de Fabry com fenótipo clássico, sem excluir aqueles nos quais o fenótipo era misto ou não informado. Também não foi excluído estudos abrangendo crianças menores de 8 anos. Considerando ser uma doença ultrarrara, foi elegível estudos de substituição (switching) entre as TREs.

Os critérios de exclusão aplicados pelo Nats foram:

- Estudos sem comparação entre beta-agalsidase e alfaagalsidase em doses usuais, aprovadas em bula;
- Estudos que não contemplem os desfechos de interesse discriminados na PICOS;
- Estudos com delineamento do tipo série de casos, ou relatos de caso, ou opinião de especialista, ou revisões narrativas, ou overview, ou estudos in vitro;
- Estudos publicados em caracteres não romanos, ou na forma de resumos de congresso, ou carta ao editor, ou sem revisão por pares.

Um revisor realizou a leitura de títulos e resumos das publicações recuperadas das bases de dados, a leitura na íntegra dos estudos elegíveis, a extração das informações e a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos. Um segundo revisor conferiu os dados extraídos. Dúvidas ou discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor.

Um fluxograma, baseado no Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), 2020, mostra o processo de seleção dos estudos, realizado pelo Nats (**Figura 2Apêndice 1**~~Erro! Fonte de referência não encontrada.~~). Considerando 2 registros recuperadas por busca manual, foram incluídas 22 publicações para análise da evidência clínica, neste relatório.

Relatório preliminar

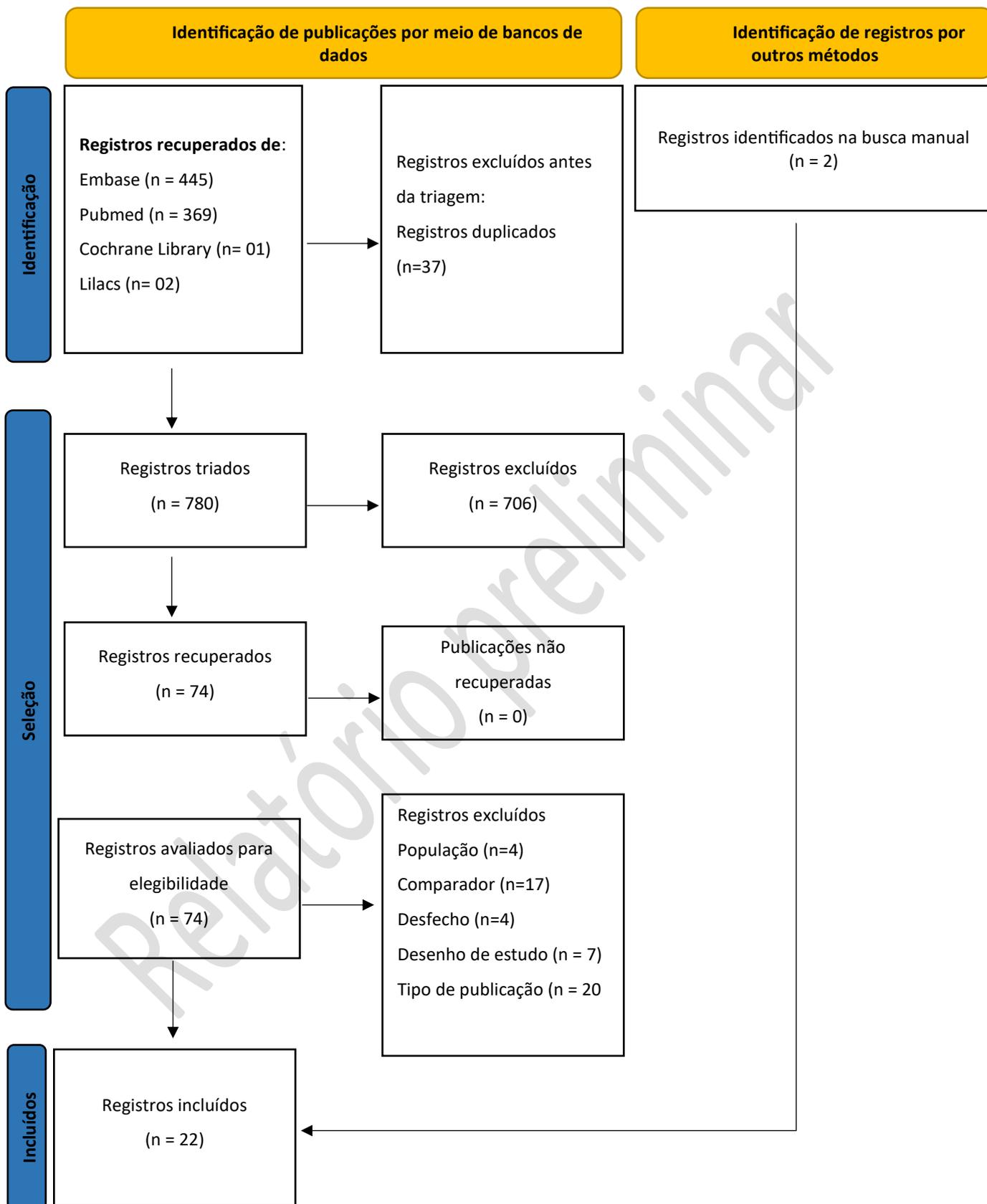


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo Nats

Divergências no número de publicações em relação as do demandante podem ter ocorrido principalmente pelas alterações elaboradas pelo Nats na estruturação da PICOS (como adição de alguns desfechos de interesse e ampliação do delineamento dos estudos), assim como na definição de alguns critérios de exclusão (excluindo estudos sem comparação entre alfa e beta-agalsidase em doses aprovadas na bula). Como resumido no **Quadro 44**, ao todo, foi realizado 4 exclusões e 4 inclusões em relação as publicações do demandante. A lista com todas as publicações excluídas na elegibilidade (leitura na íntegra) e os motivos de exclusão, realizado pelo Nats, estão disponíveis no **Apêndice 2**.

**Quadro 4. Divergências entre as listas de publicações incluídas pelo demandante e pelo Nats**

<b>Autor, ano</b>	<b>Incluídos pelo demandante</b>	<b>Incluídos pelo Nats</b>	<b>Explicação resumida</b>
<b>Vedder, 2007(20)</b>	sim	não	O Nats excluiu, por intervenção, considerando que o estudo comparou apenas beta-agalsidase em dose menor que a recomendada em bula.
<b>Smid, 2011(21)</b>	não	sim	O demandante excluiu na elegibilidade, por intervenção. O Nats incluiu por identificar pelo menos um desfecho de interesse proveniente de comparação por substituição (switching) de beta-agalsidase para alfafagalsidase.
<b>Goker-Alpan, 2015(22)</b>	não	sim	Não consta na lista de estudos incluído ou excluído do demandante. O Nats incluiu por identificar desfechos de interesse proveniente de comparação por substituição (switching) entre as TRES.
<b>Pisani, 2017(23)</b>	não	sim	O demandante incluiu esse estudo apenas como evidência complementar. O Nats incluiu por identificar desfechos de interesse proveniente de comparação por substituição (switching) entre as TRES, por meio de revisão sistemática e metanálise.
<b>Lenders, 2018(24)</b>	Sim	Não	O Nats excluiu, por desfecho, considerando que o foco do artigo é comparações relacionadas ao status dos pacientes (saturado ou insaturado).
<b>Lenders, 2020(25)</b>	Sim	Não	O Nats exclui por falta de comparação adequada para os desfechos de interesse.
<b>Limgala, 2019(26)</b>	não	sim	Demandante excluiu na elegibilidade, por desfecho, argumentando que não apresenta dados de beta-agalsidase separado de alfafagalsidase. O Nats incluiu, por identificar resultados para pelo menos um desfecho de interesse na comparação por substituição (switching) entre as TRES.
<b>Van der Veen, 2019(27)</b>	sim	não	O Nats excluiu por não identificar desfechos de interesse proveniente da comparação entre alfa e beta-agalsidase. O estudo compara subgrupos de pacientes que apresentaram ou não inibição da atividade enzimática.

### 6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos

As principais características das 22 publicações incluídas (21–23,26,28–45), estão resumidas no **Quadro 5**, com cinco publicações fornecendo algum desfecho de interesse por comparação direta (com populações diferentes no grupo

tratado com beta-agalsidase e no grupo tratado com alfafalsidase) e dezessete publicações analisando desfechos de interesse somente por comparação em pacientes que trocaram de terapia (switching) ou seja, o mesmo paciente utilizou beta-agalsidase e, também, alfafalsidase, em momentos diferentes do estudo.

Dentre as publicações com comparação direta, foram incluídos um ECR(40) e quatro estudos observacionais retrospectivos(28,39,43,44). Sirrs e colaboradores (40) publicaram uma análise em 2014 incluindo 363 pacientes inscritos no *Canadian Fabry Disease Initiative* (CFDI) e separados em 3 coortes de acordo com o status de tratamento no momento do registro: pacientes já em uso de TRE (coorte 1a); pacientes *naïve* de TRE (coorte 1b), e pacientes que inicialmente não atendiam aos critérios para uso de TRE (coorte 1c). Para o presente relatório, somente os dados da coorte 1b cumprem com os critérios de elegibilidade estabelecidos pela pergunta de pesquisa e acrônimo PICOS. A coorte 1b apresentou um delineamento do tipo ECR, incluindo 92 pacientes adultos *naïve* para TRE (idade média de 47,6 ±15.6 anos) randomizados 1:1 para beta-agalsidase 1,0 mg/kg (n=30) ou alfafalsidase 0,2 mg/kg (n=62) em um seguimento médio de 59 meses. Salienta-se que, durante o estudo, pacientes da coorte 1c podiam ser movidos para coorte 1b desde que os critérios para uso de TRE fossem atendidos. Além disso, durante a escassez mundial de beta-agalsidase (entre junho de 2009 a janeiro de 2012), todos os novos pacientes que entraram na coorte 1b receberam alfafalsidase, resultando em uma alocação desigual dos indivíduos dentro dessa coorte.

Dos quatro estudos observacionais retrospectivos incluídos na comparação direta, o primeiro foi publicado em 2008, por Vedder e colaboradores(44) e analisou 52 pacientes adultos (idade entre 19 e 73 anos) na Holanda e Alemanha, em tratamento por pelo menos 12 meses com alfafalsidase 0,2mg/kg (n=18), beta-agalsidase 0,2 mg/kg (n=130) ou 1,0 mg/kg (n=21) a cada 2 semanas. Ao todo, 31 pacientes (59,6%) já haviam participado de um ECR que avaliou ambas as TREs em doses iguais (0,2 mg/kg). Os desfechos de interesse só foram reportados estratificados por pacientes anti-TRE positivo ou negativo. Durante o acompanhamento do estudo, sete pacientes trocaram de agalsidase 0,2 mg/kg (alfafalsidase = 3; beta-agalsidase = 4) para beta-agalsidase 1,0 mg/kg devido à progressão da doença (switching).

Em 2011, van Breemen e colaboradores(43), publicaram uma análise de um subconjunto de pacientes de Vedder et al, 2008, sendo 43 pacientes (entre 18-71 anos) com fenótipo clássico da DF, em tratamento por pelo menos 12 meses com alfafalsidase 0,2mg/kg (n=14), beta-agalsidase 0,2 mg/kg (n=11) ou 1,0 mg/kg (n=18) a cada 2 semanas. Nesse estudo, os autores reportaram resultados de comparação direta entre pacientes que foram tratados apenas com alfa 0,2 mg/kg *versus* aqueles tratados apenas com beta-agalsidase 1,0 mg/kg. Os resultados foram reportados estratificados por sexo.

Rombach e colaboradores (39) publicaram em 2012 outro artigo com resultados de desfechos após 1 ano de tratamento de 59 pacientes adultos na Holanda, com fenótipo clássico da DF, afirmando terem incluído parte dos pacientes do estudo de Vedder, 2007. Resultados de desfechos de interesse por comparação direta entre as tecnologias foram reportados apenas para pacientes do sexo masculino (n=29), sendo quatorze deles tratados com alfafalsidase 0,2 mg/kg e quinze com beta-agalsidase 0,2 mg/kg ou 1,0 mg/kg por pelo menos 12 meses.

Um estudo internacional (Holanda, Reino Unido, Alemanha e Canadá) publicado por Arends e colaboradores em 2018(28) apresentou dados de 387 pacientes adultos e pediátricos com doença de Fabry (idade média de  $46 \pm 15$  anos no início do tratamento), incluindo pacientes da coorte 1b de Sirrs et al, 2014. Foram comparados diretamente 248 pacientes em uso de alfa-galsidase 0,2 mg/ (15 menores de 18 anos) *versus* 139 em uso de beta-galsidase 1,0 mg/kg (3 menores de 18 anos) com seguimento médio de 5,2 anos (0,8–14,4) e de 3,8 anos (0,8–12,1), respectivamente. Os desfechos foram estratificados por sexo e fenótipo, e ajustados por idade de início do tratamento.

Nas dezessete publicações de switching, estão incluídas uma revisão sistemática com metanálise (23) e 16 publicações correspondendo a 12 estudos observacionais, sendo nove deles avaliando switch de beta-galsidase para alfa-galsidase, dois analisando switch de alfa para beta-galsidase e um que analisou ambas as trocas.

Em um acompanhamento prospectivo, Weidemann e colaboradores, 2014(45) analisaram 105 pacientes na Alemanha (idade média de  $45,3 \pm 12,8$  anos) em uso de beta-galsidase 1,0 mg/kg por pelo menos 12 meses (média de tratamento =  $39 \pm 29$  meses) e que, durante a escassez mundial dessa enzima, tiveram a dose de beta reduzida para 0,3 – 0,5 mg/kg (n= 29) ou fizeram o switch para alfa-galsidase 0,2 mg/kg (n=38) ou então mantiveram a dose regular de beta (n=38). Destaca-se que os grupos com dose reduzida, que fizeram switch e os que mantiveram a dose regular, não foram homogêneos, com tempos de uso de TRE de  $45 \pm 25$ ,  $41 \pm 33$  e  $31 \pm 24$  meses, respectivamente. Resultados de acompanhamento após 2 anos desse estudo foram publicados por Lenders e colaboradores, 2016 (34) com os grupos de pacientes com dose de beta reduzido e subsequente switch para alfa (n= 28), dose regular de beta (n=24) e pacientes que fizeram switch direto para alfa-galsidase (n=37). Kramer e colaboradores, em 2018 (31), publicaram dados de acompanhamento de 4 anos desse mesmo estudo (seguimento médio de 53 (38 – 57) meses). Os autores reportam a inclusão e exclusão de alguns pacientes em relação à análise anterior de 2016: grupo dose regular (n=37), grupo switch (n=38) e grupo re-switch (n=37). No grupo re-switch foram incluídos pacientes que trocaram beta 1,0 mg/kg por alfa 0,2 mg/kg, e depois retornaram para beta 1,0 mg/kg. Uma atualização desses resultados foi reportada por Lender e colaboradores em 2021(33), após seguimento médio de  $88 \pm 25$  meses (n=89 pacientes sendo 17 pacientes no grupo dose regular, 22 no grupo switch e 39 no grupo re-switch). Um total de 11 mortes foram reportadas.

Outro estudo, conduzido por Limgala e colaboradores em 2019 (26), acompanhou prospectivamente dois grupos (15 pacientes com idade entre 9 – 59 anos, que voltaram a usar beta-galsidase 1,0 mg/kg após switch para alfa-galsidase 0,2 mg (grupo re-switch), e 7 pacientes com idade entre 14-54 anos, que permaneceram em tratamento de beta-galsidase na dose regular). O tempo de acompanhamento foi de 12 meses; autores não trazem dados anterior ao re-switch.

Ainda em análise prospectiva de switch de beta-galsidase 1,0 mg/kg por alfa-galsidase 0,2 mg após escassez mundial da tecnologia, foi publicado um estudo comparando 11 pacientes adultos no Japão (33 – 68 anos) tratados por pelo menos 24 meses com beta (com tempo médio de tratamento de  $47,8 \pm 19,4$  meses), com tempo de acompanhamento de 12 meses após o switch para alfa (42). Em 2014, dados de 3 anos de acompanhamento deste estudo foram publicados (41). Em 2013, Pisani e colaboradores (37), analisaram 10 pacientes adultos na Itália, com dados

contínuos por pelo menos 48 meses coletados durante o tratamento com beta-agalsidase 1,0 mg/kg e pelo menos 20 meses após switch para alfafalsidase 0,2 mg/kg, com avaliações clínicas prospectivas a cada 6 meses.

Um estudo de fase IV, conduzido por Goker-Alpan e colaboradores em 2015 (22), em pacientes adultos e pediátricos entre 5-84 anos de idade, nos EUA, reportou desfechos após 24 meses do switch de beta-agalsidase 1,0 mg/kg (tempo de médio de tratamento de 4,6 anos (0,3 – 12,2)) para alfa 0,2 mg/kg. Em 2016 os autores, avaliando somente pacientes do sexo masculino (adultos e pediátricos), reportaram dados após a troca de alfa 0,2 mg/kg (tempo de tratamento variando entre 1,6 – 14 anos) para beta-agalsidase 1,0 mg/kg (seguimento por 6 meses), agrupando ainda os resultados de 9 paciente tratados com beta (re-switch) e 6 *naïve* de TER (30).

Também em decorrência da escassez de beta-agalsidase no mercado, outros três estudos retrospectivos compararam alterações após switch de beta-agalsidase 1,0 mg/kg para alfafalsidase 0,2 mg/kg. No estudo de Smid e colaboradores, 2011 (21), 35 pacientes adultos na Holanda, em uso de beta 1,0 mg/kg por 5,4 anos (3 meses – 10, 3 anos) foram analisados após troca terapêutica, distribuídos em 3 grupos: grupo com redução de 50% ou 25% de beta e subsequente troca por alfafalsidase 0,2 mg/kg (switch tardio = 18), grupo com troca imediata para alfafalsidase (switch imediato n= 2) e grupo que manteve dose reduzida em 25% de beta-agalsidase (n=15). A duração média do tratamento com alfafalsidase no grupo de switch imediato e tardio foi de 0,9 anos (0,5-1,4 anos). O estudo de Lin e colaboradores, 2014 (35) avaliou o switch de beta 1,0 mg/kg (tempo de tratamento de 0,7 – 88,6 meses) para alfafalsidase 0,2mg/kg, por pelo menos um ano, em 8 adultos e uma criança (14,4 anos). Por sua vez, Ripeau e colaboradores, 2017 (38) analisaram 33 pacientes adultos e pediátricos na Argentina (n=30) e na Venezuela (n=3), sendo quatro deles menores de 18 anos (idade variou entre 5,7 – 55 anos), que realizaram switch de beta-agalsidase (1,0 mg/kg, duração média de tratamento de 43,7±5,4 meses) para alfafalsidase (0,2 mg/kg, duração média de tratamento de 24 meses).

Uma revisão sistemática com meta-análise (23) incluindo estudos de switching de beta-agalsidase 1,0 mg/kg para alfafalsidase 0,2 mg/kg foi publicada em 2017 incluindo oito publicações (n=176 pacientes) já descritas no presente relatório (21,22,34,35,37,41,42,45).

A análise de switch de alfafalsidase 0,2 mg/kg por beta-agalsidase 1,0 mg foi identificada em três estudos. Nowak e colaboradores, 2022 (36) avaliaram 14 pacientes adultos na Suíça, entre 20 – 62 anos com fenótipo clássico da doença que realizaram o switch de alfafalsidase (0,2 mg/kg, duração média de tratamento de 8,4 ± 5,0 anos) para beta-agalsidase (1,0 mg/kg), a cada 14 dias, sendo acompanhados por 12 meses. O motivo da troca foi decorrente de decisão clínica considerando a normalização dos estoques de beta e vantagens de uso de doses maiores de TRE. O estudo de Lenders, 2022 (32) apesar de realizar uma comparação direta entre pacientes que usaram beta e alfafalsidase, reportou desfecho de interesse para este relatório, apenas para comparação switching de sete pacientes (não foram encontradas informações de tempo de tratamento e seguimento antes e após o switch). O mesmo foi observado no estudo de Effraimids, 2020(29) que incluiu 30 mulheres em uso de beta-agalsidase 1,0 *versus* cinco que receberam alfafalsidase 0,2 mg/kg, e cujos resultados comparativos das tecnologias só foram reportados para pacientes que fizeram switch de alfa



para beta (n= 5) ou switch de beta para alfa (n=18) (sem informações claras relativas a tempo de tratamento e seguimento dos grupos de pacientes). Nesses dois últimos estudos não foi identificado o motivo para o switch entre as TRES.

Relatório preliminar

**Quadro 5. Descrição das principais características dos estudos incluídos pelo Nats**

Autor, ano	Delineamento do estudo	Região	População	N(total)/ N(homens)	Fenótipo	Grupo controle	Comentário
Vedder, 2008(44)	Coorte Retrospectiva	Holanda, Alemanha	Adultos com pelo menos 12 meses de tratamento com TRE (incluiu 31 pacientes do ECR Vedder,2007)	52/28	Clássico, Não clássico, e Incerto	sim	Pacientes em uso de alfafalsidase e beta-agalsidase na dose de 0,2 mg, foram combinados para análise de alguns desfechos de interesse. Sete pacientes migraram de alfa ou beta 0,2 mg para beta 1,0 mg por falha terapêutica
Van Breemen, 2011(43)	Coorte Retrospectiva	Holanda e Alemanha	Adultos com pelo menos 12 meses de tratamento com TRE (incluiu um subconjunto dos pacientes de Vedder,2008)	43/22	Clássico (n=43)	sim	Nenhum paciente tinha usado previamente beta-agalsidase ou alfafalsidase antes da inscrição no estudo.
Smid, 2011(21)	Coorte Retrospectiva	Holanda	Adultos	35/17	NR	não	Switching de beta-agalsidase 1,0 mg para alfafalsidase 0,2 mg imediato ou tardio, ou beta-agalsidase reduzido
Rombach, 2012(39)	Coorte Retrospectiva	Holanda	Adultos com pelo menos 12 meses de tratamento com TRE (incluiu alguns pacientes do ECR Vedder, 2007)	59/29	Clássico (n=59)	sim	Pacientes em uso de beta-agalsidase 0,2 mg e 1,0 mg, foram combinados para avaliação de um desfecho de interesse
Tsuboi, 2012(42)	Coorte Retrospectiva	Japão	Adultos	11/4	NR	não	Switching de beta-agalsidase 1,0 mg para alfafalsidase 0,2 mg
Pisani, 2013(37)	Coorte Retrospectiva	Itália	Adultos	10/7	NR	não	Switching de beta-agalsidase 1,0 mg para alfafalsidase 0,2 mg
Lin, 2014(35)	Coorte Retrospectiva	Taiwan	Adultos e criança (n=1)	9/9	Clássico (n=3), Outros	não	Switching de beta-agalsidase 1,0 mg para alfafalsidase 0,2 mg
Sirrs, 2014(40)	ECR	Canadá	Adultos	92/37	Clássico (n=92)	sim	Considerado apenas a coorte 1b, nas quais os pacientes foram randomizados para TREs;

							Quatro pacientes migraram de beta-agalsidase para alfagalsidase, mas sem reporte dos desfechos.
Tsuboi, 2014(41)	Coorte Retrospectiva	Japão	Adultos	11/4	Clássico (pelo menos 4)	não	Acompanhamento de 3 anos de Tsuboi, 2012
Weidemann, 2014(45)	Coorte Prospectiva	Alemanha	Adultos	105/62	Clássico (NR) Não clássico (n=2)	sim	Manutenção beta-agalsidase 1,0 mg ou redução da dose ou switching para alfagalsidase 0,2 mg
Goker-Alpan, 2015(22)	FASE IV	EUA	Adultos e crianças (n=NR)	71/40	NR	não	Sem informações prévias à migração (switching) de beta-agalsidase 1,0 mg para alfagalsidase 0,2 mg
Goker-Alpan, 2016(30)	FASE IV	EUA	Adultos e crianças ( $\leq 20$ anos, n=5)	15/15	Clássico (n=12), não clássico	não	Re- switch (beta-agalsidase 1,0 mg-alfagalsidase 0,2 mg- beta-agalsidase 1,0 mg), n=9 switch (alfagalsidase 0,2 mg para beta-agalsidase 1,0 mg), n= 6
Lenders, 2016(34)	Coorte Prospectiva	Alemanha	Adultos	89/56	Clássico (NR) Não clássico	sim	Acompanhamento de 2 anos de Weidemann, 2014
Pisani, 2017(23)	Revisão Sistemática com metanálise	Itália	Pacientes com DF que migraram de beta-agalsidase para alfagalsidase	217/NR	NR	-	Incluiu 9 estudos na revisão qualitativa e 7 estudos na metanálise, dos quais 6 estudos foram incluídos neste relatório
Ripeau, 2017(38)	Coorte Retrospectiva	Argentina e Venezuela	Adultos e pediátricos ( $\leq 18$ anos, n=4)	33/23	NR	Não	beta-agalsidase 1,0 mg switch alfagalsidase 0,2 mg
Arends, 2018(28)	Coorte retrospectiva	Holanda, Reino Unido, Alemanha e Canadá	Adultos e crianças (em uso de TRE por pelo menos 9 meses)	387/194	Clássico (n=278), e Não clássico	sim	18 pacientes eram menores de 18 anos de idade no início das TRES; Dados prospectivos do CFDI em acompanhamento de 8 anos.
Kramer, 2018(31)	Coorte Prospectiva	Alemanha	Adultos	112/69	Clássico (n=106); não clássico	Sim	Acompanhamento de 4 anos de Weidemann, 2014; Novos pacientes foram incluídos nessa fase

Limgala, 2019(26)	Coorte Prospectiva	EUA	Adultos e pediátricos (≤18 anos, n=17)	27/12	Clássica (n=24), e Não clássica	sim	Alfagalsidase para beta-agalsidase Não apresenta tempo de acompanhamento antes da troca
Effraimidis, 2021(29)	Coorte Retrospectiva	Dinamarca	Mulheres adultas	57/0	NR	Sim	Não foi fornecido comparação direta entre beta e alfagalsidase, só por switching
Lenders, 2021(33)	Coorte Prospectiva	Alemanha	Adultos	89/32	Clássico (NR) Não clássico	sim	Atualização dos dados de Weidemann, 2014, Lenders, 2016 e Kramer, 2018.
Lenders, 2022(32)	Coorte Retrospectiva	Alemanha, Áustria, Suíça, Canadá, Israel, Islândia e Espanha	Adultos	250/200	NR	Sim	Sete pacientes migraram de alfagalsidase para beta-agalsidase
Nowak, 2022(36)	Coorte Prospectiva	Suíça	Adultos	14/9	Clássico (n=14, 100%)	não	Coleta de dados retrospectiva para período antes do switch; Switching de alfagalsidase para beta-agalsidase

NR não reportado, *CFDI* Canadian Fabry Disease Initiative

Na descrição dos desfechos reportados, foi considerado os resultados do estudo em sua publicação mais atual, a não ser quando o desfecho de interesse foi reportado apenas na publicação antiga. Para as 8 publicações incluídas na revisão sistemática, só foram descritos os resultados reportados na revisão de sistemática, com o intuito de não superestimar os desfechos relatados.

Divergindo do demandante, os resultados deste parecer estão sintetizados de forma descritiva, destacando separadamente para cada desfecho, os resultados fornecidos por evidência direta dos resultados por troca terapêutica (switching), visando melhorar a compreensão da evidência, principalmente considerando as importantes limitações dos estudos de switching, nos quais os desfechos podem estar sendo influenciados pelo efeito cumulativo das duas TRES. Também só foi extraído e descrito os resultados provenientes da comparação entre beta-agalsidase e alfagalsidase.

## 6.2.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

### Sobrevida

Nenhum dos estudos incluídos neste relatório reportou desfechos de sobrevida.

### Qualidade de vida

A qualidade de vida foi comparada entre beta-agalsidase e alfafalsidase somente em estudos de switching. Como reportado em uma revisão sistemática, três estudos relataram mudança na qualidade de vida, mas sem evidência de alterações significativas após troca de beta por alfafalsidase(23). Em um acompanhamento retrospectivo de dois anos após a troca de beta-agalsidase por alfafalsidase em 33 pacientes adultos e pediátricos, o escore geral de qualidade de vida (utilizando o instrumento SF-36) permaneceu estável, mas com um declínio significativo no domínio de função física  $89,9 \pm 2,3$  para  $87,7 \pm 2,6$  ( $p=0,03$ )(38).

### Mortalidade

Poucos estudos compararam a taxa de óbito para beta-agalsidase *versus* alfafalsidase em pacientes com DF. Nas comparações diretas os óbitos foram reportados na forma de desfecho composto(28,40) e serão descritos como eventos clínicos. No entanto alguns estudos comparando pacientes que trocaram de TRE tem fornecido alguns dados para esse desfecho. Em uma coorte prospectiva foi reportado a morte de duas mulheres com 66 e 64 anos durante o acompanhamento de 4 anos em decorrência de um AVC com sepse subsequente e descompensação cardíaca com doença pulmonar obstrutiva crônica desencadeada por infecção, as duas trocaram de beta-agalsidase para alfafalsidase, enquanto uma delas tinha voltado a usar beta (re-switch)(31). Na mesma coorte, em um acompanhamento de cerca de 80 meses, foi reportado mais 11 mortes (3 mulheres). Quatro pacientes estavam no grupo que manteve a dose regular de beta-agalsidase 1,0 mg/kg com média de tratamento de 9,6 anos, sendo que uma mulher morreu por insuficiência renal aguda. Quatro pacientes do grupo switch foram a óbito, após 4,75 anos da troca de tratamento para alfafalsidase (média de tratamento de 7,4 anos); uma mulher faleceu por descompensação cardíaca. E no grupo re-switch, três pacientes faleceram cerca de 5 anos após o retorno para beta-agalsidase com média de tratamento de 14 anos, entre estas, uma mulher foi a óbito por câncer e um homem por morte cardíaca súbita(33).

### Eventos clínicos

Dois estudos reportaram taxa de eventos clínicos por comparação direta. Sirrs e colaboradores, em 2014, em um estudo com delineamento de ECR com seguimento médio de 59 meses, comparou a ocorrência de eventos clínicos (função renal, cardiovascular, cerebrovascular ou óbito), e encontrou uma taxa de 13,3% desses eventos em pacientes em uso de

beta-agalsidase 1,0 mg/kg e de 19,4% nos pacientes em uso de alfafalsidase 0,2mg/kg (p=0,57) identificando um risco similar entre as TREs (HR = 1,29; p = 0,67)(40). Resultado similar foi encontrado em outro estudo de colaboração internacional, analisando 387 pacientes com DF em um seguimento médio de 4,9 (0,8; 14,4) anos para o mesmo desfecho composto (ocorrência de evento clínico renal, cardiovascular, cerebrovascular ou óbito). Nesse estudo a taxa de eventos clínicos foi de 38/139 (27%) no grupo beta-agalsidase 1,0 mg/kg e de 65/248 (26%) no grupo alfafalsidase 0,2 mg/kg, apresentando um risco similar entre as duas TREs (HR = 0,96 (IC95% 0,59; 1,57), após estratificação por sexo, fenótipo e ajustado por idade de início da TRE(28).

Nos estudos de switching, uma metanálise(23) incluiu seis estudos reportando 8 desfechos clínicos que ocorreram em 154 (5,2%) pacientes após a troca de beta-agalsidase 1,0 mg/kg para alfafalsidase 0,2 mg/kg, durante um período médio de seguimento de 2 anos. Os eventos foram morte causada por parada cardíaca, ataque isquêmico transitório/AVC, fibrilação atrial, doença renal terminal com hemodiálise, e implante de marca-passo/cardioversor-desfibrilador. Acompanhamento a longo prazo (>80 meses) em uma coorte prospectiva, identificou que não houve mudanças significativas no grupo switch (que trocou beta por alfa) assim como no grupo re-switch (que após usar alfa, retornou para beta-agalsidase 1,0 mg), considerando que a frequência de eventos clínicos foi compatível com a progressão da doença(33). Outro estudo analisando prospectivamente a troca de alfafalsidase para beta em 14 pacientes adultos com fenótipo clássico da DF, também não identificou, após a troca, ocorrência de eventos clínicos em termos de arritmia, infarto do miocárdio, progressão para doença renal em estágio terminal, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral ou morte(36).

### Biomarcadores Gb3 e Lyso-Gb3

Alterações nos níveis dos biomarcadores Gb3 e Lyso-Gb3 foram analisadas em 4 estudos, por comparação direta entre beta-agalsidase e alfafalsidase nas doses aprovados em bula.

Na comparação direta, os estudos têm mostrado redução dos níveis de Gb3 no plasma e urina, e Lyso-Gb3 plasmático, independente da TRE utilizada. Em uma coorte retrospectiva, analisando apenas pacientes com DF clássica, foi comparado 18 pacientes em uso de beta-agalsidase 1,0 mg/kg *versus* 14 em uso de alfafalsidase 0,2mg/kg, estratificados por sexo. Após 1 ano de tratamento, houve redução dos níveis de Gb3 e Lyso-Gb3 plasmático nos homens e nas mulheres, sem diferenças claras entre os grupos de tratamento(43). Vedder et al, 2008, também em análise retrospectiva de 21 pacientes tratados com beta-agalsidase 1,0 mg/kg *versus* 18 tratados com agalsidase 0,2 mg/kg (alfa ou beta), não identificou diferença significativa, em um ano de tratamento, entre as TREs na redução de Gb3 plasmática, seja em pacientes anti-TRE positivo [ -3,86 µM/l ( -5,73; -2,14) *versus* -2,44 µM/l ( -5,17; -0,23)], p = 0,11) ou anti-TRE negativo [ - 2,87 µM/l ( - 3,11; - 2,63) *versus* -2,32 µM/l ( 5,81 ; 0,32)], p = 0,58(44). Entretanto para alguns subgrupos específicos foi identificado um declínio mais pronunciado desses biomarcadores em pacientes tratados com beta-agalsidase 1,0 mg/kg em relação aos tratados com alfafalsidase, como nos níveis de Gb3 urinário em pacientes com anti-

TRE positivo [- 0,336 mg/mmol Cr (- 1,43; 0,000), versus 0,318 mg/mmol Cr (0,003; 0,421)],  $p = 0,002$ (44), nos níveis de Gb3 no plasma e urina e Lyso-Gb3 no plasma, em homens com anti-TRE positivo ( $p < 0,05$  para ambos)(39). Em um estudo com colaboração internacional, analisando dados de coorte retrospectiva e prospectiva, níveis plasmáticos de Lyso-Gb3 de 153 pacientes foram comparados, identificando maior redução em homens com DF clássica tratados com beta-agalsidase 1,0 mg/kg [- 18,06 (IC95% -25,81; - 10,03),  $p < 0,001$ ], mas não houve diferença entre as TREs em mulheres com DF não clássica(28).

Nas comparações por switching, a maioria dos estudos reportam reduções significativas nos níveis de Gb3 e Lyso-Gb3 após a troca de beta para alfa-galsidase ou de alfa para beta-agalsidase. Na revisão sistemática, dos 4 estudos incluídos, analisando a troca de beta por alfa-galsidase, 2 relataram redução nos níveis de Lyso-Gb3 plasmático após a troca, em 1 estudo, os níveis se mantiveram estáveis. No único estudo que relatou aumento nos níveis de Lyso-Gb3, os pacientes tinham sido tratados por 6 meses com doses reduzidas de beta-agalsidase antes de trocar para alfa-galsidase(23). Em uma coorte retrospectiva analisando apenas mulheres, não foi observada diferenças estatisticamente significativas nos níveis de Lyso-Gb3 no plasma ou na urina, ou dos níveis de Gb3 na urina, seja em pacientes que trocaram de beta para alfa-galsidase ou dos que trocaram de alfa para beta-agalsidase(29). Reduções significativas após a troca de TRE, também foi evidenciada na coorte prospectiva de longo prazo (cerca de 80 meses). No grupo re-switch, após a troca de alfa-galsidase para beta-agalsidase novamente, os pacientes apresentaram uma diminuição significativa de Lyso-Gb3 plasmático, que variou de  $25,9 \pm 20,3$  ng/mL no momento da troca para  $16,3 \pm 12,1$  ng/mL no final do acompanhamento ( $p = 0,0024$ ). Mas para os grupos que permaneceram em uso de alfa-galsidase (grupo switch) ou mantiveram beta-agalsidase 1,0 mg/kg por todo o período de acompanhamento (grupo regular) os níveis de Lyso-Gb3 plasmático se mantiveram estáveis ( $p = 0,2990$  e  $0,1040$ , respectivamente)(33). Outros quatro estudos (2 coortes prospectivas e 2 coortes retrospectivas) também reportaram reduções significativas nos níveis de Lyso-Gb3 plasmático ou urinário na troca de alfa para beta-agalsidase(26,30,32,36)

## Desfechos renais

As evidências para desfechos renais são pautadas principalmente nas alterações de parâmetros como a TFGe, RPC e clearance de creatinina, fornecidos por comparação direta (2 estudos) ou por switching (5 estudos abrangendo dados de 9 publicações) entre as TREs. Dois estudos reportaram resultados por comparação direta. No estudo de Vedder e colaboradores (2008)(44), em uma análise retrospectiva, compararam o clearance de creatinina em 18 pacientes tratados com beta-agalsidase 1,0 mg *versus* 30 pacientes tratados com agalsidase 0,2 mg (beta ou alfa). Após 1 ano de tratamento, não foi encontrada diferença entre as TREs em pacientes anti-TRE positivo [0 ml/min ( -19; 11) *versus* - 4ml/min ( -46; 35),  $p = 0,373$ ] ou pacientes anti-TRE negativo [-7 ml/min ( -64; 45), *versus* - 2 ml/min ( -28; 25),  $p = \text{NR}$ ]. Estabilidade renal também foi reportada por Arends e colaboradores (2018)(28) em uma colaboração internacional, analisando dados de coortes retrospectivas e coorte prospectiva. Ao todo foram comparados resultados de TFGe de 337 pacientes adultos e,

após ajustes por sexo e fenótipo, não foi encontrado diferença entre beta-agalsidase 1,0 mg/kg e alfafalsidase 0,2mg/kg seja em pacientes com TFG<sub>e</sub> alta no início do estudo (TFG<sub>e</sub>≥60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou TFG<sub>e</sub> baixa (<60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), apresentando reduções de -0.12mL/min/1,73m<sup>2</sup>/ano (IC95% -0,76; 0,51), p=0,70, e -0.85 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/ano (IC95% -2.31; 0.62), p=0,26, respectivamente.

Em pacientes que realizaram trocas entre as TREs, uma revisão sistemática incluiu 9 estudos avaliando a TFG<sub>e</sub>, com 7 estudos performando uma metanálise (n= 147 pacientes)(23). Esses estudos mostraram estabilidade da função renal após o switch, sem alterações estatisticamente significativas para TFG<sub>e</sub>, com diferença de média de -0,52 (IC95% -3,22; 2,19, p=0,170). Estudos mais recentes, publicados após a revisão sistemática, continuaram mostrando essa estabilidade a longo prazo, como no estudo de Ripeau et al., 2017(38), que avaliou retrospectivamente 31 pacientes tratados com beta-agalsidase 1,0 mg/kg por pelo menos 12 meses e trocaram para alfafalsidase e, após acompanhamento por 2 anos, não apresentarem alterações significativas na TFG<sub>e</sub> (p>0,05). Entretanto algumas divergências são observadas, principalmente relacionadas a subgrupos específicos da população com DF. Em acompanhamento prospectivo mais longo (cerca de 80 meses) de 89 pacientes que receberam beta-agalsidase 1,0 mg por pelo menos 1 ano, foi observado uma ligeira perda na TFG<sub>e</sub>, no primeiro acompanhamento (em torno de 38 meses), em todos os pacientes quando trocaram beta-agalsidase 1,0 mg/kg por alfafalsidase, tanto no grupo switch (-1,8±3,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/ano; p=0,0529), com declínio mais pronunciado entre os homens (-2,9±2,7 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/ano, p=0,0032), como no grupo re-switch (-0,7±4,7 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/ano, p=0,8767), independente do sexo. Entretanto no final do acompanhamento, ambos os grupos sofreram declínios significativos, seja no grupo re-switch, após novo switch para beta-agalsidase 1,0mg (-2.7±2.8 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/ano, p<0,01), seja no grupo switch, que permanece em uso de alfafalsidase (-3,3±4,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/ano, p<0,01). No entanto, no grupo que manteve a dose de beta-agalsidase 1,0 mg até o final do acompanhamento, a TFG<sub>e</sub> ficou estável (-1,7±3,1, p=0,1052). É relevante destacar que no final do acompanhamento desse estudo, em todos os grupos, os homens sofreram declínio significativos, enquanto nas mulheres a TFG<sub>e</sub> permaneceu estável, exceto no grupo de re-switch (-2,9±1,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> por ano, p<0,010)(33).

Exceto em casos de re-switch, apenas 2 estudos reportam análises da TFG<sub>e</sub> em pacientes que trocaram alfafalsidase para beta-agalsidase 1,0 mg, não sendo identificado alterações significativas em acompanhamento de pelo menos 1 ano após a troca (p=0,12, n=14)(36), mesmo a longo prazo, em homens anti-TRE positivo (n=7)(32). A estabilidade da função renal também foi reportada por meio da RPC, apenas em estudos de switching, e não apresentou alterações significativas após a troca de beta-agalsidase 1,0 mg por alfafalsidase, como evidenciado em uma metanálise envolvendo 7 estudos (n=59 pacientes) com diferença de média de -7,67 (-49,66; 34,31); p=0,721(23). Na troca de alfafalsidase por beta-agalsidase 1,0 mg, esse parâmetro também foi mantido estável após 1 ano de acompanhamento (p=0,15, n=14)(36), assim como a longo prazo em homens com anti-TRE positivo (p=NR, n=7)(32).

## Desfechos Cardíacos

Das publicações incluídas neste relatório, cinco estudos reportaram desfechos comparativos entre as TRES em doses usuais, abrangendo 2 estudos por comparação direta e 3 estudos (abrangendo 7 publicações) por switching. Na comparação direta entre as TRES em relação aos desfechos cardíacos, a redução da massa ventricular esquerda foi analisada em uma coorte retrospectiva em pacientes com hipertrofia, comparando 14 pacientes tratados com beta-agalsidase 1,0 mg/kg *versus* 14 pacientes tratados com agalsidase 0,2 mg/kg (alfa ou beta), estratificados por status de anti-TRE(44). Após 1 anos de tratamento, não foi identificado diferença estatística entre as TRES na redução da MVE em pacientes sem anticorpos anti-TRE ( $p=0,161$ ). Por ter apenas 1 paciente no grupo anti-TRE positivo, não foi possível comparação entre as TRES nesse grupo. Na análise de Arends e colaboradores (2018) foi observado redução do IMVE após 1 ano de tratamento, somente em pacientes com hipertrofia no baseline (168 de 278 adultos analisados). No grupo tratado com beta-agalsidase 1,0 mg/kg teve maior proporção de pacientes com IMVE reduzido em um ano quando comparado com o grupo tratado com agalsidase 0,2 mg/kg, após ajuste por IMVE no baseline (79% *versus* 62%, respectivamente) com razão de chance de 2,27 (95% 1,11; 4,86,  $p=0,03$ ). No entanto não houve diferença na redução do IMVE entre os tratamentos, no primeiro ano ( $-2,26 \text{ g/m}^{2,7}$  (IC95%  $-5,39$ ;  $0,87$ ,  $p=0,150$ ), exceto para pacientes com IMVE elevado, mas  $<75 \text{ g/m}$ , para os quais foi identificado redução maior em pacientes tratados com beta-agalsidase 1,0 mg/kg ( $-3,31 \text{ g/m}^{2,7}$  (IC95%  $-6,84$ ;  $0,23$ ,  $p=0,07$ )(28)

Na comparação por switching, a metanálise de Pisani e colaboradores (2017)(23) analisou 9 publicações reportando desfechos cardíacos em pacientes que trocaram beta-agalsidase 1,0 mg/kg para alfa-agalsidase 0,2 mg/kg, identificando bastante heterogeneidade entre os resultados. Seis estudos ( $n= 159$  pacientes) foram incluídos na metanálise para o IMVE, identificando uma redução significativa após a troca com uma diferença de média de  $-4,20$  (IC95%  $-8,66$ ;  $0,25$ );  $p=0,034$ . A estabilidade também das funções cardíacas também foi evidenciada a longo prazo, permanecendo estáveis após a troca do tratamento, com IMVE semelhante na troca ( $106,3 \pm 6,2 \text{ g/m}^2$ ) e 24 meses ( $106,9 \pm 7,0 \text{ g/m}^2$ ) após a troca ( $p>0,05$ )(38). Somente um estudo analisou, retrospectivamente, parâmetros cardíacos na troca de alfa-agalsidase por beta ( $n=4$ ), relatando estabilidade(32).

## Desfechos Cerebrovasculares

Dos estudos incluídos a principal evidência relacionada a desfechos cerebrovasculares foi fornecida por uma coorte prospectiva, que analisou os efeitos de switch entre beta-agalsidase e alfa-agalsidase (grupo switch) e de re-switch (novo switch para beta), em um acompanhamento de cerca de 80 meses. Dados de acompanhamento de 4 anos dessa coorte, reportou que o risco de AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) ao longo do tempo foi reduzido no grupo que manteve a dose de beta-agalsidase 1,0 mg/kg (RR 0,20; IC 95% 0,03; 0,29) e no grupo switch (RR 0,17; IC 95% 0,01; 0,42). O grupo de re-switch não apresentou diferença no risco de eventos ao longo de todo tratamento(31). Na atualização desses dados por Lenders e colaboradores (2021), a incidência de novos AIT/AVC foi 12,8% ( $n= 5$ ) entre os

acompanhamentos, no grupo re-switch, permanecendo sem diferença no risco de eventos (RR:1,00 (IC 95%0,35; 2,84), enquanto no grupo switch nenhum novo AIT/AVC foi detectado(33).

### 6.2.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

#### Eventos adversos

As principais evidências para comparação de eventos adversos entre as TRES são baseadas em estudos de switching. Cinco estudos foram incluídos na revisão sistemática de Pisani e colaboradores (2017), com um total de 121 pacientes, dos quais 24,8% (n= 30) apresentaram pelo menos um evento adverso após a troca de beta-agalsidase para alfafalsidase. A maioria das reações adversas foram relacionadas à infusão como calafrios, febre, astenia, náusea, dor de cabeça, vômito, rinite, rubor ou prurido, sendo avaliados como leves e diminuíram ao longo do tempo sem sequelas. Apenas um estudo relatou eventos adversos graves em 29,6% (n= 21) dos pacientes que realizaram a troca de TRE, entretanto esse percentual não foi diferente daquele observado em pacientes naïve (37,9%) ou pacientes previamente tratados com alfafalsidase (27,3%). A taxa de incidência agrupada de eventos adversos maiores foi igual a 0,04 eventos por pessoa-ano (IC95%: 0,01; 0,19)(23). Estudos posteriores a revisão sistemática não têm evidenciado eventos adversos sérios, somente um paciente teve uma reação leve na primeira infusão após troca de alfafalsidase para beta-agalsidase(26,30,32,36,38).

#### Desenvolvimento de anticorpo

Quatro estudos retrospectivos que realizaram comparação direta entre as TRES, reportaram o desenvolvimento de anticorpo contra TRE (anti-TRE) somente em homens com DF, encontrando maior proporção de pacientes anti-TRE positivo quando tratados com beta-agalsidase do que quando tratados com alfafalsidase. Em seis meses de tratamento Vedder e colaboradores (2008)(44) relataram a formação de anti-TRE em 8 de 10 homens em uso de beta-agalsidase 1,0 mg/kg comparado com 4 em 10 homens tratados com agalsidase 0,2 mg/kg ( $p= 0,05$ ). Resultados similares foram identificados, para o mesmo período de tratamento, por Rombach e colaboradores (2011)(39) reportando menor incidência na formação de anticorpos com alfafalsidase em comparação a beta-agalsidase 1,0 mg (5/14 e 12/15, respectivamente,  $p = 0,025$ ). A prevalência de anticorpos em pacientes tratados com beta-agalsidase (0.2 mg/kg: 83% e 1.0 mg/kg: 89%) em comparação ao grupo tratado com alfafalsidase 0.2 mg/kg (43%) em acompanhamento de 1 ano, também foi reportada quando analisado apenas pacientes com DF clássico(43). Ainda corroborando esses resultados, dados de uma colaboração internacional, analisando 81 homens com DF, encontrou uma proporção de 22/42 (52%) versus 11/39 (28%) pacientes com anti-TRE positivo para beta-agalsidase e alfafalsidase, respectivamente com risco de desenvolvimento de anticorpo maior para beta-agalsidase 1,0mg/kg [OR= 2,8 (IC95% 1,02; 7,88,  $p=0,041$ )](28)

Na evidência por switching dois estudos reportaram títulos de anti-TRE, não evidenciando superioridade entre as TREs nesse desfecho, entretanto ambos incluíram pacientes com re-switch. Um estudo de fase IV, com uma coorte de quinze pacientes masculinos (14 com a forma clássica da DF) que trocaram alfagalsidase 0,2mg/kg por beta-agalsidase 1,0 mg/kg, incluindo pacientes que já tinham trocado beta por alfa anteriormente (n=9) e pacientes naïve (n=6), não identificou alteração entre os títulos de anticorpos anti-TRE alfa ou beta-agalsidase, após a troca(30). Outra coorte prospectiva analisando 15 pacientes com 6 homens, que trocaram beta-agalsidase 1,0 mg/kg por alfagalsidase e estavam retornando para beta (re-switch), identificou anti-TRE nos seis homens durante ambos os períodos de TRE(26).

#### 6.2.4 Avaliação do risco de viés dos ECR

O único ECR incluído forneceu apenas o desfecho relacionado a taxa de eventos clínicos, sendo a qualidade metodológica analisada pela ferramenta *Risk of Bias* (RoB 2), resultando em uma avaliação global considerada de 'alto risco' para esse desfecho. O domínio 'desvio das intervenções pretendidas' foi considerado como de 'alto risco de viés', uma vez que o estudo não realizou cegamento de participantes e profissionais de saúde envolvidos e principalmente decorrente dos desvios de intervenção ocorrido durante a escassez de beta-agalsidase, em que todos novos indivíduos que entraram no EC receberam alfagalsidase, inferindo alto impacto na distribuição aleatória dos pacientes entre as terapias comparadas. Os autores também não forneceram uma tabela com caracterização dos pacientes por grupo de intervenção, impossibilitando a análise de possíveis fatores de confundimento. Detalhes estão sumarizados na **Tabela 3**. No dossiê do demandante, esse estudo foi classificado como estudo observacional prospectivo, sendo avaliado pela ferramenta Newcastle-Ottawa Scale. Entretanto como o Nats só encontrou resultados comparando beta-agalsidase *versus* alfagalsidase em uma das coortes reportada pelos autores do estudo (coorte 1b) e o delineamento dessa coorte foi por randomização dos pacientes para cada uma das terapias, optou se por avaliar esse estudo como ECR.

**Tabela 3. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (utilizando a ferramenta RoB 2) para o desfecho eventos clínicos**

Autor, ano	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados ausentes/perdidos	Mensuração dos desfechos	Seleção do Resultado reportado	Viés global
Sirrs, 2014(40)	●	●	●	●	●	●

Legenda: Risco de viés: Baixo risco ● Algumas preocupações ● Alto risco ●  
 Fonte: Elaboração própria (2023)

#### 6.2.5 Avaliação da qualidade da revisão sistemáticas

A revisão sistemática com metanálise incluída neste parecer foi avaliada pela ferramenta AMSTAR 2, sendo considerada de qualidade 'criticamente baixa', pelo Nats (**Tabela 4**). Os seguintes desvios metodológico e de qualidade

foram identificados: não apresentaram um protocolo a priori, não avaliaram a qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão, não relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos, não avaliaram o potencial impacto do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da metanálise, não explicaram o risco de viés em estudos individuais ao interpretar ou discutir os resultados da revisão, e não apresentaram uma avaliação do viés de publicação. Esta revisão foi incluída pelo demandante apenas como material complementar não sendo avaliada sua qualidade metodológica, no entanto vários resultados dessa revisão foram reportados e avaliados no sistema GRADE pelo demandante.

**Tabela 4. Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída pela ferramenta AMSTAR 2**

Estudo	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	Qualidade geral
Pisani, 2017(23)	S	N	S	P	S	S	S	P	N	N	S	N	N	S	N	S	Criticamente baixa

LEGENDA: S – Sim, N – Não, P – Parcial.

**1-** As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO? **2-** O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? **3-** Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão? **4-** Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? **5-** Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata? **6-** Os autores da revisão realizaram extração de dados em duplicata? **7-** Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões? **8-** Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados? **9-** Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? **10-** Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão? **11-** Se uma metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística dos resultados? **12-** Se uma metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial de RoB em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou síntese de outras evidências? **13-** Os autores da revisão explicaram o RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? **14-** Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? **15-** Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés do estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? **16-** Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?

### 6.2.6 Avaliação do risco de viés dos estudos intervencionais não randomizados (ROBINS-I)

A qualidade metodológica dos estudos observacionais foi avaliada pela ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I)*. Conforme detalhado na **Tabela 5**, dos vinte estudos observacionais, sete apresentaram risco global como ‘risco crítico de viés’, enquanto os outros apresentaram ‘alto risco de viés’. Todos os estudos foram penalizados no domínio ‘fatores de confusão’, por não realizarem ajustes para todos os fatores de confundimento importantes, e aqueles com switch terapêutico que comparou terapias com tempo de uso muito diferente no mesmo paciente, foram considerados com ‘risco crítico de viés’, nesse domínio (n=5). Estudos que não apresentaram um protocolo para seleção dos participantes ou agruparam participantes com diferente modo de intervenção foram avaliados com ‘risco alto de viés’ no domínio ‘seleção dos participantes’ (n=3), e três estudos que agruparam os pacientes para reporte dos desfechos, foram avaliados com ‘alto risco de viés’ no domínio ‘mensuração dos desfechos’.

Tabela 5. Avaliação do risco de viés dos estudos intervencionais não randomizados (utilizando a ferramenta ROBINS-I)

Autor, ano	Fatores de Confusão	Seleção dos participantes	Classificação das intervenções	Desvios das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado	Viés global
Vedder, 2008(44)	●	●	●	●	●	●	●	●
van Breemen 2011(43)	●	●	●	●	●	●	●	●
Smid, 2011(21)	●	●	●	●	●	●	●	●
Rombach, 2012(39)	●	●	●	●	●	●	●	●
Tsuboi, 2012(42)	●	●	●	●	●	●	●	●
Pisani, 2013(37)	●	●	●	●	●	●	●	●
Lin, 2014(35)	●	●	●	●	●	●	●	●
Tsuboi, 2014(41)	●	●	●	●	●	●	●	●
Weidemann, 2014(45)	●	●	●	●	●	●	●	●
Goker-Alpan, 2015(22)	●	●	●	●	●	●	●	●
Goker-Alpan, 2016(30)	●	●	●	●	●	●	●	●
Lenders, 2016(34)	●	●	●	●	●	●	●	●
Ripeau, 2017(38)	●	●	●	●	●	●	●	●
Arends, 2018(28)	●	●	●	●	●	●	●	●
Kramer, 2018(31)	●	●	●	●	●	●	●	●
Limgala, 2019(26)	●	●	●	●	●	●	●	●
Effraimids, 2021(29)	●	●	●	●	●	●	●	●
Lenders, 2021(33)	●	●	●	●	●	●	●	●
Lenders, 2022(32)	●	●	●	●	●	●	●	●
Nowak, 2022(36)	●	●	●	●	●	●	●	●

Legenda: Risco de viés: Baixo risco: ● Risco moderado: ● Risco sério: ● Risco crítico: ● Fonte: Elaboração própria

### 6.2.7 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), sendo considerado as características metodológicas e os resultados provenientes dos estudos incluídos para avaliação da qualidade dos desfechos de sobrevida, qualidade de vida, mortalidade, eventos

clínicos, níveis de Gb3 e Lyso-Gb3, desfecho renal, desfecho cardiovascular, desfecho cerebrovascular, eventos adversos e desenvolvimento de anticorpo. Foi elaborado duas tabelas GRADE, uma para os desfechos reportados de comparação direta (Tabela 6) e outra para os desfechos de estudos de switching (Tabela 7).

O desfecho de sobrevida, não foi reportado por nenhum estudo incluído. Os desfechos de qualidade de vida, mortalidade, cerebrovasculares e eventos adversos, foram reportados apenas por estudos de switch terapêutico. Para os desfechos reportados por ambos os tipos de estudos, não foi identificado divergências em relação a qualidade da evidência. Assim a maioria dos desfechos foram avaliados como qualidade da evidência baixa (mortalidade, eventos clínicos, desfecho cerebrovascular, eventos adversos e desenvolvimento de anticorpo), enquanto os desfechos qualidade de vida, níveis de Gb3 e Lyso-Gb3, desfecho renal e desfecho cardiovascular foram avaliados com qualidade da evidência muito baixa.

Todos os desfechos foram penalizados por risco de viés, uma vez que todos os estudos apresentaram risco alto de viés na análise metodológica com impacto importante para esses desfechos, cinco desfechos também apresentaram inconsistências, com resultado variável, entre os estudos ou intra-estudos. A imprecisão foi decorrente do baixo número de pacientes incluído nas análises ou do baixo número de eventos, principalmente quando o resultado era reportado apenas para subgrupos da população.

Mesmo o Nats tendo utilizado a ferramenta ROBINS-I para avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais, a qualidade final da evidência para os desfechos foi similar ao do demandante (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**), variando de evidência baixa a muito baixa.

Tabela 6. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o Nats - desfechos por comparação direta

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Confiança	Desfecho
N estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Alternativa	Comparador			
COMPARAÇÃO: Beta-agalsidase 1,0 mg/kg vs. Alfagalsidase 0,2 mg/kg											
<b>Sobrevida - não mensurado</b>											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
<b>Qualidade de vida - não mensurado</b>											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
<b>Mortalidade – não mensurado</b>											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
<b>Eventos clínicos</b>											
2	Ensaio clínico randomizado Estudo observacional longitudinal	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	nenhum	169	310	A ocorrência de eventos clínicos foi similar entre alfagalsidase e beta-agalsidase (HR=1,29, p=0,67)(40). Similaridade também foi encontrada em outro estudo, após estratificação por sexo, fenótipo e ajustado por idade de início da TRE (28)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
<b>Níveis de Gb3 e Lyso-Gb3</b>											

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Confiança	Desfecho
N estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Alternativa	Comparador			
COMPARAÇÃO: Beta-agalsidase 1,0 mg/kg vs. Alfacalsidase 0,2 mg/kg											
4	Estudos observacionais longitudinais	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	-	-	Não foi identificada diferença significativa na redução dos níveis de Gb3 e Lyso -Gb3 entre pacientes tratados com beta-agalsidase ou alfacalsidase. Entretanto alguns estudos reportaram maior redução por beta-agalsidase 1,0 mg/kg, nos níveis de Gb3 urinário em pacientes com anti-TRE positivo [- 0,336 mg/mmol Cr (- 1,43; 0,000), <i>versus</i> 0,318 mg/mmol Cr (0,003; 0,421)], p = 0,002, ou em homens com DF clássica [- 18,06 (IC95% -25,81; - 10,03), p<0,001] (28,39,43,44).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Desfecho renal

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Confiança	Desfecho
N estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Alternativa	Comparador			
COMPARAÇÃO: Beta-agalsidase 1,0 mg/kg vs. Alfagalsidase 0,2 mg/kg											
2	Estudos observacionais longitudinais	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	385		A redução do clearance de creatinina não diferiu entre pacientes tratados com alfa ou beta-agalsidase positivo (p = 0,373] ou negativo (p=NR)(44). Reduções similares entre as duas TRES foi observado em pacientes com TFGe alta ou baixa no início do estudo: TFGe (alta):- 0.12 mL/min/1,73m <sup>2</sup> /ano (IC95% - 0,76; 0,51), p=0,70, TFGe (baixa):-0.85 mL/min/1,73m <sup>2</sup> /ano (IC95% - 2.31; 0.62), p=0,26 (28).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Desfecho cardiovascular

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Confiança	Desfecho
N estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Alternativa	Comparador			
<b>COMPARAÇÃO: Beta-agalsidase 1,0 mg/kg vs. Alfagalsidase 0,2 mg/kg</b>											
2	Estudos observacionais longitudinais	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	196		Sem diferença na redução do MVE(44) ou IMVE entre os tratamentos, no primeiro ano: -2,26 g/m <sup>2</sup> ,7 (IC95% -5,39; 0,87, p=0,150). No entanto a proporção de pacientes com IMVE reduzido no primeiro ano foi maior em relação a alfagalsidase (79% versus 62%, respectivamente). com razão de chance de 2,27 (95% 1,11; 4,86, p=0,03)(28).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
<b>Desfecho cerebrovascular – não mensurado</b>											
-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	IMPORTANTE
<b>Eventos adversos – não mensurado</b>											
-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	IMPORTANTE
<b>Desenvolvimento de anticorpos</b>											

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Confiança	Desfecho
N estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Alternativa	Comparador			
COMPARAÇÃO: Beta-agalsidase 1,0 mg/kg vs. Alfacalsidase 0,2 mg/kg											
4	Estudos observacionais longitudinais	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	83	78	Anticorpo contra TRE (anti-TRE) foram detectados apenas em homens, com maior prevalência entre pacientes tratados com beta-agalsidase (0.2 mg/kg: 83%; 1.0 mg/kg: 89%) em comparação a alfacalsidase mg/kg (43%)(28,39,43,44)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Legenda: IMVE Índice de massa ventricular esquerda; TFGe Taxa de filtração glomerular estimada; TER Terapia de reposição enzimática

Explicações:

a: estudos sem controle dos para fatores de confundimento.

b: divergências nas estimativas entre os estudos.

c: número amostral muito pequeno ou resultado somente de análises estratificadas com n amostral muito pequeno

**Tabela 7. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o Nats – desfechos por comparação de switch terapêutico (switching)**

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes	Efeito observado	Confiança	Desfecho
N estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Switching			
COMPARAÇÃO: Beta-agalsidase 1,0 mg/kg vs. Alfacalsidase 0,2 mg/k – ESTUDOS SWITCHING										
<b>Sobrevida - não mensurado</b>										
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Avaliação da qualidade da evidência							No de pacientes	Efeito observado	Confiança	Desfecho
N estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Switching			
COMPARAÇÃO: Beta-agalsidase 1,0 mg/kg vs. Alfacalsidase 0,2 mg/k – ESTUDOS SWITCHING										

#### Qualidade de vida

2	Revisão sistemática Estudo observacional	grave <sup>a</sup>	grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	71	Na revisão sistemática, três estudos (utilizando diferentes medidas), reportaram mudança na qualidade de vida, sem evidência de alterações significativas após troca de beta por alfacalsidase(23). O escore geral de qualidade de vida (utilizando o instrumento SF-36) permaneceu estável, mas com um declínio significativo no domínio de função física 89,9±2,3 para 87,7±2,6 (p=0,03) após 2 anos da troca, em um a coorte(38).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	---	--------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------	----	--	---------------------	---------

#### Mortalidade

2	Estudo observacional	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	89	Um estudo analisando 89 pacientes que trocaram beta-agalsidase por alfacalsidase reportou 2 mortes em acompanhamento de 4 anos(31) e 11 mortes em acompanhamento de cerca de 80 meses(33).	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	----	--	---------------	---------

#### Eventos clínicos

Avaliação da qualidade da evidência							No de pacientes	Efeito observado	Confiança	Desfecho
N estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Switching			
<b>COMPARAÇÃO: Beta-agalsidase 1,0 mg/kg vs. Alfagalsidase 0,2 mg/k – ESTUDOS SWITCHING</b>										
3	Revisão sistemática Estudo observacional	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	nenhum	243	Foi reportado em uma metanálise, o total de 8 desfechos clínicos em 154 (5,2%) pacientes após a troca de beta-agalsidase para alfagalsidase durante um período médio de seguimento de 2 ano(23). No entanto, um acompanhamento a longo prazo (>80 meses) não identificou mudanças significativas no grupo switch (que trocou beta por alfa) assim como no grupo re-switch, considerando a frequência de eventos clínicos compatível com a progressão da doença(33). Sem ocorrência de eventos clínicos após troca de alfa por beta(36).	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Níveis de Gb3 e Lyso-Gb3

Avaliação da qualidade da evidência							No de pacientes	Efeito observado	Confiança	Desfecho
N estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Switching			
COMPARAÇÃO: Beta-agalsidase 1,0 mg/kg vs. Alfagalsidase 0,2 mg/k – ESTUDOS SWITCHING										
7	Estudos observacionais	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	-	Em uma metanálise, de 4 estudos incluídos, 2 relataram redução nos níveis de Lyso-Gb3 plasmático após a troca de beta por alfagalsidase, 1 estudo reportou níveis estáveis, enquanto outro relatou aumento nos níveis de Lyso-Gb3(23). Em outro estudo, no grupo re-switch, os pacientes apresentaram uma diminuição significativa de Lyso-Gb3 plasmático, que variou de 25,9 ± 20,3 ng/mL no momento da troca para 16,3±12,1 ng/mL no final do acompanhamento (p=0,0024). Mas para o grupo switch ou o grupo que manteve beta-agalsidase 1,0 mg/kg por todo o período de acompanhamento, os níveis de Lyso-Gb3 plasmático se mantiveram estáveis (p=0,2990 e p=0,1040, respectivamente)(33). Os níveis de Lyso-Gb3 também se mantiveram estáveis(29) ou reduziram após troca de alfa por beta-agalsidase(26,30,32,36)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Desfecho renal

Avaliação da qualidade da evidência							No de pacientes	Efeito observado	Confiança	Desfecho
N estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Switching			
<b>COMPARAÇÃO: Beta-agalsidase 1,0 mg/kg vs. Alfacalsidase 0,2 mg/k – ESTUDOS SWITCHING</b>										
5	Revisão sistemática Estudos observacionais	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	-	<p>Revisão sistemática, com dados de TFGe em pacientes que fizeram troca de beta-agalsidase por alfacalsidase, mostrou que não houve alteração estatisticamente significativa após a troca de medicamentos: DM - 0,52ml/min/173 m<sup>2</sup>; (IC95% -3,22; 2,19; p=0,708)(23). Essa estabilidade também foi reportada em estudo mais recente(38).</p> <p>A variação da TFGe por ano, entre dois acompanhamentos, foi de -2.7±2.8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (p &lt; 0,01) no grupo re-switch. No grupo switch a variação foi de -3.3±4.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (p &lt; 0,01). No grupo que só recebeu beta-agalsidase a variação foi de -1.7±3.1 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (p=0,1053)(33).</p> <p>Também nenhuma diferença significativa foi observada em switch de alfacalsidase para beta-agalsidase, em acompanhamento de pelo menos 1 ano após a troca (p=0,12)(32,36).</p> <p>Padrão similar foi observado para o parâmetro RPC.</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

**Desfecho cardiovascular**

Avaliação da qualidade da evidência							No de pacientes	Efeito observado	Confiança	Desfecho
N estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Switching			
<b>COMPARAÇÃO: Beta-agalsidase 1,0 mg/kg vs. Alfagalsidase 0,2 mg/k – ESTUDOS SWITCHING</b>										
3	Revisão sistemática Estudos observacionais	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	199	Uma metanálise avaliando o IMVE reportou redução de -4,2 g/m <sup>2</sup> (IC 95% -8,66 a -0,25) após a troca de beta-agalsidase para alfagalsidase(23). Em estudo em que houve switch de beta-agalsidase para alfagalsidase, a massa do ventrículo esquerdo foi similar no momento do switch (106,3±6,2 g/m <sup>2</sup> ) e em 24 meses (106,9±7 g/m <sup>2</sup> )(38). Estabilidade dos parâmetros cardíacos também foi identificada na troca de alfagalsidase por beta(32).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

**Desfecho cerebrovascular**

Avaliação da qualidade da evidência							No de pacientes	Efeito observado	Confiança	Desfecho
N estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Switching			
<b>COMPARAÇÃO: Beta-agalsidase 1,0 mg/kg vs. Alfagalsidase 0,2 mg/k – ESTUDOS SWITCHING</b>										
2	Estudo observacional	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	89	Dados de acompanhamento de 4 anos de uma coorte(31), reportou risco de AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) ao longo do tempo reduzido no grupo que manteve a dose de beta-agalsidase 1,0 mg/kg (RR 0,20; IC 95% 0,03; 0,29) e no grupo switch (RR 0,17; IC 95% 0,01; 0,42). O grupo de re-switch não apresentou diferença no risco de eventos ao longo de todo tratamento (24). Na atualização desses dados a incidência de novos AIT/ AVC foi 12,8% (n= 5) entre os acompanhamentos, no grupo re-switch, permanecendo sem diferença no risco de eventos (RR:1,00 (IC 95%0,35; 2,84), enquanto no grupo switch nenhum novo AIT/AVC foi detectado(33).	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
<b>Eventos adversos</b>										
6	Revisão sistemática Estudos observacionais	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	205	Uma revisão sistemática identificou 24,8% (n= 30) dos pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso leve após a troca de beta-agalsidase para alfagalsidase A taxa de incidência agrupada de eventos adversos maiores foi igual a 0,04 eventos por pessoa-ano (IC95%: 0,01; 0,19)(23). Estudos posteriores têm reportado não observar a ocorrência de eventos adversos sérios(26,30,32,36,38).	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Avaliação da qualidade da evidência							No de pacientes	Efeito observado	Confiança	Desfecho
N estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Switching			
COMPARAÇÃO: Beta-agalsidase 1,0 mg/kg vs. Alfacalsidase 0,2 mg/k – ESTUDOS SWITCHING										

#### Desenvolvimento de anticorpos

2	Estudos observacionais	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	21	Um estudo de fase IV concluiu não haver diferença na formação de anticorpos entre beta-agalsidase e alfacalsidase ou beta-agalsidase, após a troca(30). Outra coorte prospectiva analisando 15 pacientes também identificou diferença entre antes e após a troca(26).	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	----	---	---------------	------------

LEGENDA: AIT ataque isquêmico transitório; AVC acidente vascular cerebral; IMVE índice de massa ventricular esquerda; RPC relação proteína/creatinina; TFGe taxa de filtração glomerular estimada; TRE terapia de reposição enzimática

Explicações:

a: estudos sem controle para fatores de confundimento.

b: divergências nas estimativas entre os estudos.

c: número amostral muito pequeno ou resultado somente de análises estratificadas com n amostral muito pequeno

### 6.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Com base nas evidências clínicas analisadas é possível inferir que não foi identificado diferenças significativas entre beta-agalsidase 1,0 mg/kg comparada à alfafalsidase 0,2 mg/kg para desfechos de eficácia (mortalidade, ocorrência de eventos clínicos, níveis dos biomarcadores Gb3 e Lyso-Gb3, desfecho renal, desfecho cardiovascular e desfecho cerebrovascular), assim como também não foi evidenciado prejuízo para a qualidade de vida ou da segurança (ocorrência de eventos adversos ou desenvolvimento de anticorpo contra TRE). Em relação ao maior risco de formação de anticorpos associada a beta-agalsidase (qualidade da evidência baixa), ainda não está estabelecido a sua significância clínica, podendo não ter impacto em desfechos clínicos. Entretanto estudos adicionais são necessários, especialmente estudos de não inferioridade ou equivalência para confirmar esses achados.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

O **Quadro 66** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação crítica realizada pelos pareceristas do Nats, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

**Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica**

Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Análise de custo-minimização	Adequado.
<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Beta-agalsidase versus Alfafalsidase	Adequado.
<b>População em estudo e Subgrupos</b>	Pacientes a partir de 8 anos de idade com doença de Fabry fenótipo clássico	Adequado.
<b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	Não se aplica.	Adequado.
<b>Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito</b>	Cenário base: 1 ano.	Adequado.
<b>Taxa de desconto</b>	5%, exceto para o cenário base de 1 ano.	Adequado.
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde	Adequado.
<b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	Não se aplica.	-
<b>Medidas da efetividade</b>	Não se aplica.	-

Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	<p><i>“O preço proposto para incorporação da beta-agalsidase, conforme apresentado anteriormente, é de R\$ 5.775,00 por frasco com 35mg, sendo o parâmetro utilizado para análise. Para a alfavalsidase consideramos o preço de R\$ 2.987,00 por frasco de 3,5mg, preço proposto na incorporação, conforme Relatório de Recomendação da CONITEC”.</i></p> <p><i>“Análise principal considera uso de frascos por paciente (sem compartilhamento)”.</i></p> <p><i>“Estimado consumo de acordo com classificação etária: crianças (8 a 11 anos), adolescentes (12 e 17 anos) e adultos.”</i></p>	Adequado. Além disso, os presentes pareceristas realizam análises complementares, considerando: 1) classificação etária de crianças e adolescentes (8 a 17 anos) e adultos ( $\geq 18$ anos); 2) a proporção por idade e sexo foi estabelecida com base em dados do DATASUS.
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Unidade monetária utilizada: real.	Adequado.
<b>Método de modelagem</b>	Não se aplica.	-
<b>Pressupostos do modelo</b>	Não apresentado em seção específica.	Parcialmente adequado. Ainda que várias informações foram descritas ao longo do texto, não foi apresentada uma seção específica e clara descrevendo todos os pressupostos estruturais requeridos para validação do modelo de análise de decisão.
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Foi realizada análise de cenário considerando variações no horizonte temporal (5, 20, 40 e 80 anos), e no consumo de medicamentos (Diferença de custos com base no consumo de miligramas do medicamento por paciente)	Parcialmente adequado. Outras análises de sensibilidade poderiam terem sido apresentadas, incluindo uma análise determinística univariada (gráfico de tornado) testando os inputs das variáveis mais críticas (por exemplo: custo dos medicamentos, proporção de peso por idade, e peso médio por faixa etária).

Com base nos achados apontados na síntese de evidências realizada pelo demandante, foi desenvolvida uma análise de custo-minimização na perspectiva do SUS comparando beta-agalsidase versus alfavalsidase para pacientes com doença de Fabry, fenótipo clássico, com idade igual ou superior a 8 anos (ou seja, foi assumido uma mesma eficácia na comparação entre as duas TRE disponíveis). As posologias consideradas para os medicamentos foram:

- Beta-agalsidase, 1 mg/kg IV, a cada 2 semanas;
- Alfavalsidase, 0,2 mg/kg IV, a cada 2 semanas.

Os custos dos medicamentos foram estimados de acordo com classificação etária: crianças (8 a 11 anos), adolescentes (12 e 17 anos) e adultos; sendo considerados parâmetros populacionais gerais de acordo com o IBGE para

definir a proporção e o peso médio entre crianças, adolescentes e adultos (46,47) Além disso, o modelo assumiu uma proporção de 62,2% como sendo do sexo feminino(48).

<b>Idade</b>	<b>Proporção</b>	<b>Peso médio</b>
<b>8 a 11 anos</b>	6,09%	32,91
<b>12 a 17 anos</b>	9,17%	51,67
<b>18+ anos</b>	84,74%	66,27

**Figura 3. Proporção e peso de pacientes de acordo com classificação etária.**

Fonte: material do demandante

Para alfacalsidase, o modelo considerou o valor proposto pelo demandante em seu relatório de incorporação, sendo este de R\$ 2.987,00 por frasco de 3,5mg(49). Para beta-agalsidase, o modelo considerou o valor proposto pelo demandante da presente avaliação de tecnologia, sendo este de R\$ 5.775,00 por frasco com 35mg. Na análise principal não foi considerado o reaproveitamento de dose. Outros custos e dados de efetividade não foram considerados, assumindo a hipótese de estes serem semelhantes para os dois tratamentos.

	<b>Alfacalsidase</b>	<b>Beta-agalsidase</b>	<b>Comentários</b>
<b>Apresentação posológica</b>	Frasco - 3,5mg	Frasco - 35mg	Possuem diferentes apresentações, não podendo ser comparados diretamente em relação aos seus custos
<b>Preço por frasco</b>	R\$2.987,00	R\$5.775,00	Valores propostos para incorporação
<b>Preço por mg</b>	R\$853,43	R\$165,00	Preço por mg da tecnologia
<b>Periodicidade</b>	A cada 2 semanas	A cada 2 semanas	Mesma frequência e forma de administração, correspondendo a custos semelhantes referente a administração das tecnologias
<b>Administração</b>	IV	IV	
<b>Dose por administração</b>	0,2mg/kg	1mg/kg	Diferentes posologias, necessitando estimar a dose equivalente
<b>Mg equivalente</b>	1 mg	5 mg	1 mg de beta-agalsidase equivale a 5 mg de alfacalsidase
<b>Preço por mg/equivalente</b>	R\$853,43	R\$825,00	Valor de beta-agalsidase considerando que 5mg equivale a 1mg de alfacalsidase

**Figura 4. Comparação entre custos e doses da alfacalsidase e da beta-agalsidase.**

Fonte: material do demandante

Foi realizada análise de cenário considerando variações no horizonte temporal (5, 20, 40 e 80 anos), e no consumo de medicamentos (diferença de custos com base no consumo de miligramas do medicamento por paciente).

Os resultados foram expressos como a diferença de custos por paciente. Para o cenário base, o custo anual médio por paciente equivale a R\$ 295.081,94 com a alfafalsidase e de R\$ 292.157,83 com a beta-agalsidase (diferença de R\$ 2.924,12 reais), conforme apresentado a seguir.

População	Proporção	Peso médio (kg)	Beta-agalsidase			Alfafalsidase		
			Dose (mg)	Frascos	Custo	Dose (mg)	Frascos	Custo
Crianças	6,1%	32,91	32,91	1	R\$ 5.775,00	6,58	2	R\$ 5.974,00
Adolescentes	9,2%	51,67	51,67	2	R\$ 11.550,00	10,33	3	R\$ 8.961,00
Adultos	84,7%	66,27	66,27	2	R\$ 11.550,00	13,25	4	R\$ 11.948,00
Custo médio ponderado			R\$ 11.198,38			R\$ 11.310,46		
Custo anual			R\$ 292.157,83			R\$ 295.081,94		
Diferença de custos anual			-R\$ 2.924,12			---		

Figura 5. Resultados de análise principal de custo-minimização (sem compartilhamento de frascos).

Fonte: Material do demandante.

Já para análise de sensibilidade considerando o cenário sem desperdício de medicamento pelo sistema, observou-se uma diferença de -R\$ 9.329 reais em um ano, conforme apresentado na sequência.

População	Proporção	Peso médio (kg)	Beta-agalsidase			Alfafalsidase		
			Dose (mg)	Frascos	Custo	Dose (mg)	Frascos	Custo
Crianças	6,1%	32,91	32,91	0,94	R\$ 5.429,34	6,58	1,88	R\$ 5.616,43
Adolescentes	9,2%	51,67	51,67	1,48	R\$ 8.525,93	10,33	2,95	R\$ 8.819,72
Adultos	84,7%	66,27	66,27	1,89	R\$ 10.933,87	13,25	3,79	R\$ 11.310,64
Custo médio ponderado			R\$ 10.378,00			R\$ 10.735,61		
Custo anual			R\$ 270.754,58			R\$ 280.084,48		
Diferença de custos anual			-R\$ 9.329,90			-----		

Figura 6. Resultados da análise de sensibilidade da custo-minimização (miligramas equivalentes).

Fonte: Material do demandante.

Em outra análise de sensibilidade, variando o horizonte temporal, também se observou uma diminuição de custos a partir do uso de beta-agalsidase, conforme apresentado a seguir.

Horizonte temporal	Sem compartilhamento de frascos			Miligramas-equivalente		
	Beta-agalsidase	Alfagalsidase	Diferença	Beta-agalsidase	Alfagalsidase	Diferença
1 ano	R\$ 292.158	R\$ 295.082	<b>-R\$ 2.924</b>	R\$270.755	R\$280.084	<b>-R\$ 9.330</b>
5 anos	R\$ 1.328.135	R\$ 1.341.428	<b>-R\$ 13.293</b>	R\$1.230.837	R\$1.273.250	<b>-R\$ 42.413</b>
20 anos	R\$ 3.822.979	R\$ 3.861.242	<b>-R\$ 38.263</b>	R\$ 3.542.911	R\$ 3.664.995	<b>-R\$ 122.085</b>
40 anos	R\$ 5.263.819	R\$ 5.316.503	<b>-R\$ 52.684</b>	R\$ 4.878.196	R\$ 5.046.293	<b>-R\$ 168.097</b>
80 anos	R\$ 6.011.522	R\$ 6.071.690	<b>-R\$ 60.167</b>	R\$ 5.571.123	R\$ 5.763.098	<b>-R\$ 191.975</b>

**Figura 7. Análise de custo-minimização considerando diferentes horizontes temporais.**

Fonte: Material do demandante.

#### **Análise adicional – pareceristas**

Os pareceristas do Nats realizaram análises adicionais seguindo racional semelhante ao feito pelo demandante, porém realizando as seguintes alterações/atualizações:

- Foi realizada uma busca no DATASUS (Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS – SIASUS; APAC de Medicamentos), dados referentes ao ano de 2022 (de janeiro a dezembro), CID E752. Foram identificados 835 usuários únicos dos quais 46 tinham idade inferior a 8 anos e foram excluídos. Entre os 789 pacientes restantes, 67,8% eram do sexo feminino (32,2% masculino), 7% tinham idade entre 8 e 11 anos, 8,6% tinham idade entre 12 e 17 anos (ou seja, 15,6% tinham idade entre 8 e 17 anos), e 84,4% tinham idade igual ou superior a 18 anos.
- Com base nos dados do IBGE, calculou-se, a partir de média ponderada, o peso médio por grupo: 30,8 quilos para idade entre 8 e 11 anos, 49,34 quilos para idade entre 12 e 17 anos (41,94 quilos para idade entre 8 e 17 anos), e 63,68 quilos para idade igual ou acima de 18 anos.
- Foram testados aqueles propostos pelo demandante (anteriormente apresentados).
- Nesta análise adicional, não se considerou reaproveitamento de dose. Uma análise de cenário foi realizada considerando o reaproveitamento de dose.
- Foram elaborados três cenários: cenário 1) estratificação dos pacientes por idade; 2) estratificação em três grupos etários (8 a 11, 12 a 17, e ≥18 anos); e 3) estratificação em dois grupos etários (8-17, e ≥18 anos).

Os custos dos tratamentos foram estimados para 12 meses, e os resultados identificados estão apresentados nas tabelas a seguir.

Tabela 8. Análise adicional realizada pelos pareceristas (custos do demandante) – sem reaproveitamento de dose

	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3
BETA-AGALSIDASE	R\$ 293.068,44	R\$ 289.789,50	R\$ 300.300,00
ALFAGALSIDASE	R\$ 296.867,67	R\$ 293.096,39	R\$ 298.532,73
Resultado (BETA-AGALSIDASE – ALFAGALSIDASE)	-R\$ 3.799,23	-R\$ 3.306,89	R\$ 1.767,27

Tabela 9. Análise adicional realizada pelos pareceristas (custos do demandante) – com reaproveitamento de dose

	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3
BETA-AGALSIDASE	R\$ 263.306,06	R\$ 258.022,74	R\$ 258.637,92
ALFAGALSIDASE	R\$ 272.379,29	R\$ 266.913,91	R\$ 267.550,29
Resultado (BETA-AGALSIDASE – ALFAGALSIDASE)	-R\$ 9.073,23	-R\$ 8.891,17	-R\$ 8.912,37

## 7.2 Impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação de beta-agalsidase no SUS. As principais características resumidas e comentadas são apresentadas a seguir.

Quadro 7. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do Nats.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	Beta-agalsidase	Adequado.
Comparador	Alfagalsidase	Adequado.
População-alvo e subgrupo	Pacientes a partir de 8 anos de idade com doença de Fabry fenótipo clássico	Adequado.
Cenários	<i>“O modelo baseia-se na comparação do cenário atual (de referência), no qual encontra-se incorporada somente a alfagalsidase, com um cenário alternativo, no qual há incorporação de ambas as tecnologias, alfagalsidase e beta-agalsidase. Nesses dois cenários a população alvo para comparação é a mesma”.</i>	Adequado.
População elegível	<i>“A melhor estimativa nacional consiste na prevalência de 853 pacientes com doença de Fabry em 2017, de acordo com dados do Instituto Vidas Raras, conforme reportado no Relatório de Recomendação n. 384 da CONITEC”.</i>  <i>“Consideramos também a incidência anual de doença de Fabry equivalente a 1 para cada 117.000 nascidos vivos a partir do estudo de Meikle e colaboradores, com o número absoluto anual de crianças com menos de 12</i>	Parcialmente adequado. Na literatura (50–53) observa-se diferentes valores de incidência para a condição em avaliação, incluindo 1 caso para cada 50 mil, de modo que essa variação poderia ser também testada em análise de sensibilidade.

	<p><i>meses sendo obtido a partir das projeções populacionais do IBGE”.</i></p> <p><i>“Em relação à população com fenótipo clássico, consideramos como sendo 45,9%, de acordo com dados de pacientes brasileiros do registro de Fabry.”</i></p>	
<b>Custos e recursos</b>	<p><i>“Custos diretos com a TRE. Demais custos considerados idênticos entre as alternativas competitivas (alfagalsidase e beta-agalsidase)”.</i></p> <p><i>“Foram utilizados os custos dos medicamentos, ponderados para proporção e peso em cada classificação etária, conforme descrito na seção 6.4.1 (Resultados principais da análise de custo-minimização).”</i></p> <p><i>“Em linha com o modelo de custo-minimização, utilizamos, no cenário principal, o custo total de frascos por paciente, não considerando compartilhamento de frascos”.</i></p>	<p>Adequado. Além disso, os presentes pareceristas realizam análises complementares, considerando: 1) classificação etária de crianças e adolescentes (8 a 17 anos) e adultos (<math>\geq 18</math> anos); 2) a proporção por idade e sexo foi estabelecida com base em dados do DATASUS.</p>
<b>Perspectiva</b>	SUS	Adequado.
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos.	Adequado.
<b>Resultados</b>	<i>“Impacto orçamentário apresentado em valor absoluto no SUS, para cada ano e para o combinado dos 5 anos pós-incorporação”.</i>	Adequado.
<b>Análise de sensibilidade</b>	<p><b>de</b> <i>“A análise de sensibilidade realizou estimativa com base na dosagem efetivamente utilizada por paciente (miligramas-equivalente).”</i></p>	<p>Parcialmente adequado. Outras análises de sensibilidade poderiam terem sido apresentadas, incluindo uma análise determinística univariada (gráfico de tornado) variando inputs das variáveis mais críticas (por exemplo: custo dos medicamentos, proporção de peso por idade, e peso médio por faixa etária).</p>

Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do SUS avaliando a incorporação de beta-agalsidase para pacientes com doença de Fabry, fenótipo clássico, com idade igual ou superior a 8 anos.

De acordo com o demandante, o modelo foi baseado na comparação do cenário atual (de referência), apenas com alfavalsidase incorporada, com um cenário alternativo, com alfavalsidase e beta-agalsidase incorporadas. Dessa forma, a beta-agalsidase não ampliaria a população alvo da alfavalsidase (ou seja, haveria um compartilhamento de difusão de mercado).

A população elegível utilizada foi estimada a partir dos dados do Instituto Vidas Raras (prevalência de 853 pacientes com doença de Fabry). Essa informação foi utilizada no Relatório de Recomendação n. 384 da CONITEC (54). Além disso, foi considerada uma incidência da doença de 1 para cada 117.000 nascidos vivos, com o número absoluto

anual de crianças com menos de 12 meses sendo obtido a partir das projeções populacionais do IBGE (46,55). Por fim, foi aplicado uma proporção de 45,9% referente aos pacientes com o fenótipo clássico da doença (48).

A estimativa de população elegível está apresentada abaixo (foi considerada na análise de 2023 a 2027; 461 pacientes no primeiro ano).

Ano	Doença de Fabry			Doença de Fabry (fenótipo clássico)			
	Casos prevalentes	Casos incidentes	Total Fabry	Total fenótipo clássico	Crianças (8-11a)	Adolescentes (12-17a)	Adultos (18a+)
2017	853		853	392	24	36	332
2018		25	878	403	25	37	342
2019		25	904	415	25	38	352
2020		25	929	427	26	39	361
2021		25	954	438	27	40	371
2022		25	979	449	27	41	381
2023		25	1003	461	28	42	390
2024		24	1027	472	29	43	400
2025		24	1052	483	29	44	409
2026		24	1075	494	30	45	418
2027		24	1099	505	31	46	428

**Figura 8. Estimativa da população alvo**  
Fonte: Material do demandante

Os custos considerados nesta análise foram os mesmos utilizados na análise de custo-minimização, também realizando ponderação para proporção e peso em cada classificação etária. Além disso, o número de pacientes em cuidados usuais e em terapia de reposição enzimática foi o mesmo nos cenários atual e alternativo. Dessa forma, foi considerado o custo médio por paciente de cada tecnologia, conforme apresentado abaixo.

População	Peso médio	Análise primária		Análise de sensibilidade	
		Frascos beta-agalsidase	Frascos alfafagsidase	Frascos beta-agalsidase	Frascos alfafagsidase
Crianças	32,91	1	2	0,94	1,88
Adolescentes	51,67	2	3	1,48	2,95
Adultos	66,27	2	4	1,89	3,79

**Figura 9. Consumo de frascos, conforme tipo de análise e classificação etária.**  
Fonte: material do demandante

	<b>Análise primária</b> <b>(frascos por paciente)</b>	<b>Análise de sensibilidade</b> <b>(miligramas-equivalente)</b>
<b>Beta-agalsidase</b>	R\$ 292.157,83	R\$ 270.754,58
<b>Alfagalsidase</b>	R\$ 295.081,94	R\$ 280.084,48

**Figura 10. Custo anual médio por paciente.**

Fonte: material do demandante

Na análise principal não foi considerado compartilhamento de frascos, porém foi realizado análise de sensibilidade considerando a dose por paciente miligrama-equivalente.

Em relação a taxa de difusão de mercado, foram consideradas as mesmas taxas apresentadas no Relatório de recomendação preliminar da CONITEC sobre a alfagalsidase (54) onde foram estimados dois cenários: 1) difusão rápida de 40 a 90% em cinco anos; e 2) difusão lenta de 10 a 50% em cinco anos; conforme apresentado abaixo.

<b>Cenário</b>	<b>Intervenção</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>	<b>2027</b>
<b>Cenário de referência</b>	Cuidados usuais	60%	45%	30%	20%	10%
	Alfagalsidase	40%	55%	70%	80%	90%
	Beta-agalsidase	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Cenário alternativo</b>	Cuidados usuais	60%	45%	30%	20%	10%
	Alfagalsidase	20%	27,5%	35%	40%	45%
	Beta-agalsidase	20%	27,5%	35%	40%	45%

**Figura 11. Taxa de adoção das tecnologias (análise primária – difusão rápida).**

Fonte: material do demandante

<b>Cenário</b>	<b>Intervenção</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>	<b>2027</b>
<b>Cenário de referência</b>	Cuidados usuais	90%	80%	70%	60%	50%
	Alfagalsidase	10%	20%	30%	40%	50%
	Beta-agalsidase	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Cenário alternativo</b>	Cuidados usuais	90%	80%	70%	60%	50%
	Alfagalsidase	5%	10%	15%	20%	25%
	Beta-agalsidase	5%	10%	15%	20%	25%

**Figura 12. Taxa de adoção das tecnologias (análise de sensibilidade – difusão lenta).**

Fonte: material do demandante

Com a incorporação de beta-agalsidase, na análise principal foi estimado uma economia de 269 mil reais no primeiro ano, 663 mil reais no quinto ano, e um acumulado de 2,3 milhões de reais em cinco anos.

	2023	2024	2025	2026	2027	2023-2027
<b>Cenário de referência</b>						
<b>Pacientes (total)</b>	461	472	483	494	505	
Cuidados usuais	276	212	145	99	50	
Alfagalsidase	184	259	338	395	454	
Beta-agalsidase	0	0	0	0	0	
<b>Custos (total)</b>	54.371.150	76.571.510	99.736.850	116.566.687	134.012.056	481.258.254
Alfagalsidase	54.371.150	76.571.510	99.736.850	116.566.687	134.012.056	481.258.254
Beta-agalsidase	0	0	0	0	0	
<b>Cenário alternativo</b>						
<b>Pacientes (total)</b>	461	472	483	494	505	
Cuidados usuais	276	212	145	99	50	
Alfagalsidase	92	130	169	198	227	
Beta-agalsidase	92	130	169	198	227	
<b>Custos (total)</b>	54.101.754	76.192.117	99.242.679	115.989.128	133.348.060	478.873.739
Alfagalsidase	27.185.575	38.285.755	49.868.425	58.283.343	67.006.028	240.629.127
Beta-agalsidase	26.916.179	37.906.362	49.374.254	57.705.784	66.342.032	238.244.612
<b>Diferença</b>						
Cenário de referência	54.371.150	76.571.510	99.736.850	116.566.687	134.012.056	481.258.254
Cenário alternativo	54.101.754	76.192.117	99.242.679	115.989.128	133.348.060	478.873.739
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>-269.396</b>	<b>-379.393</b>	<b>-494.171</b>	<b>-577.559</b>	<b>-663.996</b>	<b>-2.384.515</b>

Figura 13. Avaliação do impacto orçamentário – análise primária.

Fonte: material do demandante

Resultados na mesma direção foram observados na análise de sensibilidade considerando miligrama-equivalente e de difusão lenta, conforme apresentado abaixo:

	2023	2024	2025	2026	2027	2023-2027
<b>Cenário de referência</b>						
<b>Pacientes (total)</b>	461	472	483	494	505	
Cuidados usuais	276	212	145	99	50	
Alfagalsidase	184	259	338	395	454	
Beta-agalsidase	0	0	0	0	0	
<b>Custos (total)</b>	51.607.750	72.679.783	94.667.751	110.642.216	127.200.929	456.798.429
Alfagalsidase	51.607.750	72.679.783	94.667.751	110.642.216	127.200.929	456.798.429
Beta-agalsidase	0	0	0	0	0	
<b>Cenário alternativo</b>						
<b>Pacientes (total)</b>	461	472	483	494	505	
Cuidados usuais	276	212	145	99	50	
Alfagalsidase	92	130	169	198	227	
Beta-agalsidase	92	130	169	198	227	
<b>Custos (total)</b>	50.748.197	71.469.265	93.091.012	108.799.413	125.082.333	449.190.220
Alfagalsidase	25.803.875	36.339.892	47.333.876	55.321.108	63.600.464	228.399.215
Beta-agalsidase	24.944.322	35.129.373	45.757.136	53.478.306	61.481.868	220.791.005
<b>Diferença</b>						
Cenário de referência	51.607.750	72.679.783	94.667.751	110.642.216	127.200.929	456.798.429
Cenário alternativo	50.748.197	71.469.265	93.091.012	108.799.413	125.082.333	449.190.220
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>-859.553</b>	<b>-1.210.519</b>	<b>-1.576.739</b>	<b>-1.842.802</b>	<b>-2.118.596</b>	<b>-7.608.210</b>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

**Figura 14. Avaliação do impacto orçamentário – análise de sensibilidade (miligramas-equivalente).**

Fonte: material do demandante

	2023	2024	2025	2026	2027	2023-2027
<b>Cenário de referência</b>						
<b>Pacientes (total)</b>	461	472	483	494	505	
<b>Cuidados usuais</b>	415	377	338	296	252	
<b>Alfagalsidase</b>	46	94	145	198	252	
<b>Beta-agalsidase</b>	0	0	0	0	0	
<b>Custos (total)</b>	13.592.787	27.844.186	42.744.364	58.283.343	74.451.142	216.915.823
<b>Alfagalsidase</b>	13.592.787	27.844.186	42.744.364	58.283.343	74.451.142	216.915.823
<b>Beta-agalsidase</b>	0	0	0	0	0	
<b>Cenário alternativo</b>						
<b>Pacientes (total)</b>	461	472	483	494	505	
<b>Cuidados usuais</b>	415	377	338	296	252	
<b>Alfagalsidase</b>	23	47	72	99	126	
<b>Beta-agalsidase</b>	23	47	72	99	126	
<b>Custos (total)</b>	13.525.439	27.706.225	42.532.577	57.994.564	74.082.255	215.841.059
<b>Alfagalsidase</b>	6.796.394	13.922.093	21.372.182	29.141.672	37.225.571	108.457.912
<b>Beta-agalsidase</b>	6.729.045	13.784.132	21.160.395	28.852.892	36.856.684	107.383.148
<b>Diferença</b>						
<b>Cenário de referência</b>	13.592.787	27.844.186	42.744.364	58.283.343	74.451.142	216.915.823
<b>Cenário alternativo</b>	13.525.439	27.706.225	42.532.577	57.994.564	74.082.255	215.841.059
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>-67.349</b>	<b>-137.961</b>	<b>-211.788</b>	<b>-288.780</b>	<b>-368.887</b>	<b>-1.074.764</b>

**Figura 15. Avaliação do impacto orçamentário – análise de sensibilidade (difusão lenta da terapia de reposição enzimática).**

Fonte: material do demandante

Outras duas análises de sensibilidade foram apresentadas. Em uma delas, variou-se a participação de mercado de beta-agalsidase, de 30% a 70% (diferente da análise principal que era de 50% para cada TRE). A economia no impacto orçamentário aumentou proporcionalmente com a maior participação de mercado da beta-agalsidase, conforme apresentado abaixo

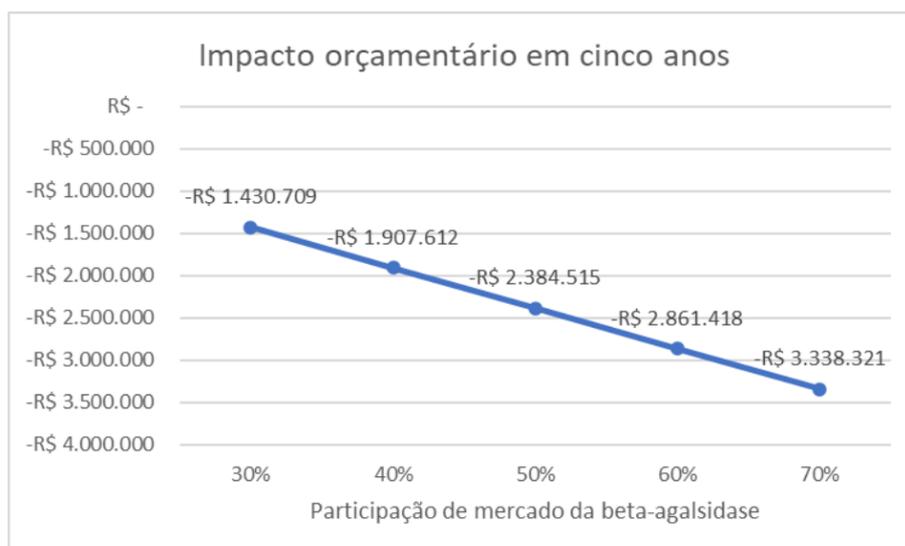


Figura 16. Impacto orçamentário em função da participação de mercado da beta-agalsidase.

Fonte: material do demandante

Além disso, na análise principal havia sido considerado o total de pacientes elegíveis, que poderia contemplar indivíduos de 7 anos de idade. Dessa forma, em outra análise de sensibilidade foi retirado a proporção de pacientes (1,52%) com esta idade. Os resultados estão expressos na figura abaixo.

	2023	2024	2025	2026	2027	2023-2027
<b>Cenário de referência</b>						
<b>Pacientes (total)</b>	454	465	475	486	497	
<b>Cuidados usuais</b>	272	209	143	97	50	
<b>Alfagalsidase</b>	181	256	333	389	447	
<b>Beta-agalsidase</b>	0	0	0	0	0	
<b>Custos (total)</b>	53.542.817	75.404.959	98.217.380	114.790.818	131.970.411	473.926.385
<b>Alfagalsidase</b>	53.542.817	75.404.959	98.217.380	114.790.818	131.970.411	473.926.385
<b>Beta-agalsidase</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Cenário alternativo</b>						
<b>Pacientes (total)</b>	454	465	475	486	497	
<b>Cuidados usuais</b>	272	209	143	97	50	
<b>Alfagalsidase</b>	91	128	166	195	224	
<b>Beta-agalsidase</b>	91	128	166	195	224	
<b>Custos (total)</b>	53.277.525	75.031.346	97.730.738	114.222.058	131.316.530	471.578.197
<b>Alfagalsidase</b>	26.771.408	37.702.480	49.108.690	57.395.409	65.985.205	236.963.192
<b>Beta-agalsidase</b>	26.506.117	37.328.867	48.622.047	56.826.649	65.331.325	234.615.005
<b>Diferença</b>						
<b>Cenário de referência</b>	53.542.817	75.404.959	98.217.380	114.790.818	131.970.411	473.926.385
<b>Cenário alternativo</b>	53.277.525	75.031.346	97.730.738	114.222.058	131.316.530	471.578.197
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>-265.291</b>	<b>-373.613</b>	<b>-486.643</b>	<b>-568.760</b>	<b>-653.881</b>	<b>-2.348.188</b>

Figura 17. Avaliação do impacto orçamentário – análise de sensibilidade (difusão lenta da terapia de reposição enzimática).

Fonte: material do demandante

Adicionalmente, foi realizada uma análise de sensibilidade considerando o cenário da consulta pública de alfagalsidase. Os principais parâmetros considerados estão apresentados abaixo.

<b>Parâmetro</b>	<b>Valor</b>
<b>Casos de doença de Fabry (2022 a 2026)</b>	2022: 962 2023: 987 2024: 1012 2025: 1038 2026: 1063
<b>Proporção de pacientes com fenótipo clássico</b>	45,9%
<b>Proporção de pacientes com &lt; 18 anos</b>	11,31%
<b>Peso</b>	<18 anos: 42,89 kg >= 18 anos: 67,30 kg
<b>Frascos de alfafalsidase</b>	<18 anos: 3 frascos >= 18 anos: 4 frascos
<b>Frascos de beta-agalsidase</b>	<18 anos: 2 frascos >= 18 anos: 2 frascos
<b>Aplicações por ano</b>	26
<b>Custo alfafalsidase</b>	R\$ 2.987,00 / frasco
<b>Custo beta-agalsidase</b>	R\$ 5.775,00 / frasco
<b>Custo acompanhamento clínico</b>	R\$ 1.179,15 / ano
<b>Adoção da tecnologia</b>	Ano 1: 49% Ano 2: 60% Ano 3: 70% Ano 4: 75% Ano 5: 80%
<b>Participação de mercado</b>	50% para cada TRE

Figura 18. Parâmetros populacionais utilizados na avaliação do impacto orçamentário (análise de sensibilidade post-hoc baseada na avaliação da alfafalsidase pela CONITEC).

Fonte: material do demandante

	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>
<b>Total de casos</b>	962	987	1012	1038	1063
<b>Fenótipo Clássico</b>	442	453	465	476	488
<b>Adoção da TRE</b>	49%	60%	70%	75%	80%
<b>Pacientes em uso de TRE</b>					
<b>Idade &lt;18 anos</b>	24	31	37	40	44
<b>Idade &gt;=18 anos</b>	192	241	288	317	346
<b>Cuidados usuais</b>	225	181	139	119	98

Figura 19. Estimativa populacional - análise de sensibilidade post-hoc baseada na avaliação da alfafalsidase pela CONITEC.

Fonte: material do demandante

	Frascos / aplicação	Custo TRE (ano)	Custo cuidados usuais	Custo anual total
<b>Alfagalsidase</b>				
Idade <18 anos	3	R\$ 232.986,00	R\$ 1.179,15	R\$ 234.165,15
Idade >=18 anos	4	R\$ 310.648,00	R\$ 1.179,15	R\$ 311.827,15
<b>Beta-agalsidase</b>				
Idade <18 anos	2	R\$ 300.300,00	R\$ 1.179,15	R\$ 301.479,15
Idade >=18 anos	2	R\$ 300.300,00	R\$ 1.179,15	R\$ 301.479,15
<b>Cuidados usuais</b>				
Todos	--	--	R\$ 1.179,15	R\$ 1.179,15

Figura 20. Custo anual de tratamento - análise de sensibilidade post-hoc baseada na avaliação da alfagalsidase pela CONITEC.

Fonte: material do demandante

Três cenários foram elaborados: considerando a incorporação apenas da alfagalsidase (cenário 1), considerando a incorporação apenas da beta-agalsidase (cenário 2) e a incorporação da beta-agalsidase em um cenário de referência no qual a alfagalsidase está incorporada (cenário 3). Os resultados estão apresentados a seguir

	Cenário de referência	Cenário alternativo	Impacto orçamentário em 5 anos
<b>Cenário 1</b>	Sem TRE incorporada	Incorporação da alfagalsidase	R\$ 471.232.328
<b>Cenário 2</b>	Sem TRE incorporada	Incorporação da beta-agalsidase	R\$ 468.790.142
<b>Cenário 3</b>	Somente alfagalsidase incorporada	Incorporação da beta-agalsidase e da alfagalsidase (50% de mercado para cada)	<b>-R\$ 1.221.093</b>

Figura 21. Descrição dos cenários e impacto orçamentário em cinco anos - análise de sensibilidade post-hoc baseada na avaliação da alfagalsidase pela CONITEC.

Fonte: material do demandante

### Análise adicional – pareceristas

Os pareceristas do Nats realizaram análises adicionais seguindo racional semelhante ao feito pelo demandante, porém realizando as seguintes alterações/atualizações:

- Foi realizada uma busca no DATASUS (Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS – SIASUS; APAC de Medicamentos), dados referentes ao ano de 2022 (de janeiro a dezembro), CID E752. Foram identificados 835 usuários únicos dos quais 46 tinham idade inferior a 8 anos e foram excluídos. Entre os 789 pacientes restantes, 65,9% eram do sexo feminino (34,1% masculino), 7% tinham idade entre 8 e 11 anos, 8,6%

tinham idade entre 12 e 17 anos (ou seja, 15,6% tinham idade entre 8 e 17 anos), e 84,4% tinham idade igual ou superior a 18 anos.

- Com base nos dados do IBGE, calculou-se a partir de média ponderada o peso médio por grupo: 30,8 quilos para idade entre 8 e 11 anos, 49,34 quilos para idade entre 12 e 17 anos (41,94 quilos para idade entre 8 e 17 anos), e 63,68 quilos para idade igual ou acima de 18 anos.
- Para o primeiro ano de análise considerou-se os 789 pacientes com idade igual ou superior a 8 anos, e aplicou-se a proporção de 45,9% referente aos pacientes com o fenótipo clássico da doença (48) resultando em 362 indivíduos. Para os demais anos, a partir dos dados populacionais do IBGE, aplicou-se a incidência de 1 caso a cada 50 mil indivíduos (50–53) (incidência para os demais anos = 13 pacientes).
- Foram utilizados os custos propostos pelo demandante;
- Nesta análise, não se considerou reaproveitamento de dose (entretanto uma análise adicional foi realizada considerando o reaproveitamento); esta análise considerou apenas a estratificação dos pacientes por idade.

Os resultados identificados estão apresentados nas tabelas a seguir.

**Tabela 10. AIO adicional realizada pelos pareceristas (custos do demandante)**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em cinco anos
<b>Cenário atual</b>	R\$ 48.219.343,89	R\$ 65.336.351,52	R\$ 83.510.377,72	R\$ 97.334.543,74	R\$ 111.865.221,45	R\$ 406.265.838,32
<b>Cenário Proposto</b>	R\$ 47.944.164,95	R\$ 64.944.211,51	R\$ 82.993.901,10	R\$ 96.724.052,27	R\$ 111.155.784,19	R\$ 403.762.114,02
<b>Impacto orçamentário</b>	-R\$ 275.178,95	-R\$ 392.140,01	-R\$ 516.476,62	-R\$ 610.491,47	-R\$ 709.437,26	-R\$ 2.503.724,30

Adicionalmente, realizou-se duas análises de cenário: 1) a primeira considerando o reaproveitamento de doses, utilizando o Market share da análise original; 2) e a segunda considerando o reaproveitamento de doses e utilizando um Market share de 100% para alfagalsidase no cenário atual, e de 100% para beta-agalsidase no cenário proposto. Os resultados estão expressos a seguir.

**Tabela 11. AIO adicional realizada pelos pareceristas (custos do demandante) – com reaproveitamento de dose**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em cinco anos
<b>Cenário atual</b>	R\$ 44.671.946,84	R\$ 60.281.181,69	R\$ 76.852.355,15	R\$ 89.464.553,37	R\$ 102.719.697,48	R\$ 373.989.734,54
<b>Cenário Proposto</b>	R\$ 44.014.770,95	R\$ 59.344.682,15	R\$ 75.618.917,83	R\$ 88.006.591,99	R\$ 101.025.436,10	R\$ 368.010.399,02
<b>Impacto orçamentário</b>	-R\$ 657.175,89	-R\$ 936.499,54	-R\$ 1.233.437,32	-R\$ 1.457.961,38	-R\$ 1.694.261,38	-R\$ 5.979.335,52

**Tabela 12. AIO adicional realizada pelos pareceristas (custos do demandante) – com reaproveitamento de dose, e Market share de substituição completa da alfa-galsidase pela beta-galsidase**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em cinco anos
<b>Cenário atual</b>	R\$ 98.642.431,10	R\$ 102.232.037,92	R\$ 105.794.034,86	R\$ 109.420.368,17	R\$ 113.026.437,90	R\$ 529.115.309,94
<b>Cenário Proposto</b>	R\$ 95.356.551,66	R\$ 98.826.585,03	R\$ 102.269.928,24	R\$ 105.775.464,71	R\$ 109.261.412,60	R\$ 511.489.942,24
<b>Impacto orçamentário</b>	-R\$ 3.285.879,44	-R\$ 3.405.452,89	-R\$ 3.524.106,62	-R\$ 3.644.903,46	-R\$ 3.765.025,30	-R\$ 17.625.367,71

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Não foram encontradas recomendações formais do uso da beta-galsidase para o tratamento de pacientes com doença de Fabry com oito anos ou mais nas seguintes agências: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)* e *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)*.

Ainda que não tenha sido especificado a idade do público-alvo, a tecnologia encontra-se disponível em Portugal, segundo a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED), porém em outubro de 2010, uma circular informativa (Nº 171/CD) foi publicada com recomendações temporárias de tratamento, pois a tecnologia encontrava-se com problemas de fornecimento, após esse período outras foram avaliadas e também são listadas como disponíveis pela INFARMED (56).

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* avaliou a tecnologia em maio de 2005, porém a recomendação foi desfavorável a incorporação da tecnologia no sistema de saúde Canadense, sendo que naquele momento não havia evidências disponíveis sobre a tecnologia alterar o curso natural da doença (57).

Em fevereiro de 2002, a agência francesa de avaliação de tecnologias em saúde, *Haute Autorité de Santé (HAS)*, recomendou beta-galsidase como estratégia terapêutica de primeira linha para pacientes com mais de 16 anos de idade (na ausência de dados) cujo diagnóstico de doença de Fabry esteja confirmado (58).

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento da doença de Fabry

clássica em pacientes com oito anos de idade ou mais. A busca foi realizada no dia 16 de agosto de 2023, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(i) ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Fabry Disease | Phase 2, 3, 4

(ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (Fabry disease) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))

Foram considerados estudos clínicos intervencionais de fases 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de cinco anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou na U.S. Food and Drug Administration (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram detectadas três tecnologias potenciais para o tratamento da doença de Fabry. É importante destacar que essas tecnologias não atendem completamente a população de 8 a 17 anos de idade, todas estão em fase de pesquisa ou indicada para pacientes com idade ≥ 18 anos.

#### Quadro 8. Medicamentos potenciais para tratamento da doença de Fabry

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a indicação pleiteada
Isaralgagene civaparvovec	Estimulador do gene galactosidase alfa	Intravenoso	Fase 1/2 <sup>a</sup>	<b>Anvisa, EMA e FDA:</b> sem registro
Pegunigalsidase alfa	Estimulador de alfa-galactosidase	Intravenoso	Fase 3 <sup>b</sup>	<b>Anvisa:</b> sem registro <b>EMA e FDA:</b> maio/2023
Venglustate	Inibidor da glicosilceramida sintase	Oral	Fase 3 <sup>a</sup>	<b>Anvisa, EMA e FDA:</b> sem registro

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em agosto de 2023.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*

<sup>a</sup> Recrutando

<sup>b</sup> Completo

O isaralgagene civaparvovec é uma terapia gênica que consiste em um vetor viral adeno-associado recombinante (AAV) 2/6 carregando um cDNA que codifica o gene galactosidase alfa, que está sendo desenvolvido para o potencial tratamento da doença de Fabry. Um estudo de fase 1/2 com pacientes adultos com a doença de Fabry iniciou em julho de 2019, com previsão de conclusão em fevereiro de 2024 (59,60).

A pegunigalsidase alfa é uma formulação peguilada para terapia de reposição enzimática, ela utiliza a alfa galactosidase humana recombinante quimicamente modificada, que foi desenvolvida para o potencial tratamento da

doença de Fabry. No FDA e EMA está indicada para o tratamento de adultos com doença de Fabry confirmada. A dose recomendada é de 1 mg/kg administrada por infusão intravenosa a cada 2 semanas (59–62).

O venglustate é uma terapia de redução de substrato, que está sendo desenvolvido para o potencial tratamento oral de doenças raras, incluindo a doença de Fabry. Estudos de fase 3 foram iniciados em 2022 em pacientes adultos, têm previsões de conclusão em 2026 e 2027 (59,60).

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas evidências clínicas, não foi identificado diferenças significativas entre beta-agalsidase 1,0 mg/kg comparada à alfagalsidase 0,2 mg/kg para desfechos de eficácia ou segurança. A variabilidade nos resultados, parece estar mais relacionada a heterogeneidade entre os pacientes com DF, não sendo observado resultados inferiores para beta em relação alfagalsidase. Estudos adicionais são necessários, especialmente estudos de não inferioridade ou equivalência, para uma melhor evidência desses achados. Os resultados da análise econômica realizada pelo demandante indicaram uma economia anual de até 3 mil reais na comparação entre beta-agalsidase e alfagalsidase. Na análise de impacto orçamentário, o demandante estimou uma economia de R\$ 269 mil reais no primeiro ano, R\$ 663 mil reais no quinto ano, e um acumulado de R\$2,3 milhões de reais em cinco anos. Em análises complementares realizadas pelos pareceristas do Nats, foi demonstrado resultados próximos a estes ao considerar os mesmos custos dos medicamentos apresentados pelo demandante.

## 11. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL

Na 15ª Reunião Extraordinária da Conitec, após a apresentação da análise crítica pelo Nats, perspectiva do paciente e discussão com especialista, os membros do Comitê de Medicamentos debateram sobre as vantagens e desvantagens econômica para o SUS ao incluir uma opção terapêutica clinicamente similar ao que já está incorporado. Alguns membros apontaram a importância de ter mais de uma opção em casos de escassez, com destaque para a condição de doença rara, e possíveis benefícios em termos de competitividade econômica. Outros membros apresentaram preocupações em relação as vantagens econômicas para o SUS, considerando que o demandante não apresentou vantagem financeira competitiva. Além disso, foi discutido a dificuldade de implementar de forma efetiva o cenário mais econômico, de reaproveitamento de doses, apresentado na análise de sensibilidade, ponderando as desvantagens de centralizar o tratamento em centros de referência podendo limitar o acesso dos pacientes ao tratamento. Outro ponto levantado pelos membros, foi a necessidade de manterem argumentos coerentes, que possam ser mantidos em análises semelhantes, posteriormente.

## 12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública nº 18 de 2023 no período de 5 a 15 de junho do mesmo ano e 103 pessoas se inscreveram. A definição dos representantes titular e suplente foi realizada por sorteio em plataforma digital, com transmissão em tempo real e acessível a todos os inscritos.

O representante suplente de 16 anos foi diagnosticado com a doença de Fabry em 2017. No relato, informou que os sintomas eram muito intensos, sentia dores agudas, especialmente no estômago, nas pernas e nos braços. Os episódios de crise eram intensos, ele apresentava muita dor e sensação de queimação no corpo inteiro. Em 2019, iniciou as infusões com o beta-agalsidase a cada 15 dias, a partir da doação da empresa fabricante ao médico que o acompanhava. Ao recorrer ao medicamento, o participante percebeu a melhora dos sintomas e o ganho na qualidade de vida, na medida em não sentia mais dores e voltou a exercer atividades físicas, como jogar futebol. No entanto, relatou que os sintomas voltam a se manifestar se houver interrupção entre as infusões.

A mãe do participante, que também participava da reunião, mencionou que o filho começou o tratamento aos 14 anos, com o tamanho de uma criança de 10 anos e pesando apenas 25 kg. Com as infusões, ele ganhou estatura e peso (atualmente está com quase 50 kg). Informou que o participante nunca usou o alfagalsidase e nem recebeu prescrição para o uso.

## 13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia 19 de setembro de 2023, na 15ª Reunião Extraordinária da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS, de beta-agalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com oito anos de idade ou mais. Para essa recomendação, os membros reconheceram que as evidências científicas demonstram similaridade de eficácia, segurança e efetividade de beta-agalsidase em relação ao comparador disponível no SUS. No entanto, concluíram que não foram apresentadas vantagens econômicas competitivas para a incorporação de mais uma opção similar para a mesma condição clínica, e que há uma perspectiva de redução de preço por parte dos fabricantes.

## REFERÊNCIAS

1. Conselho Nacional de Saúde. RESOLUÇÃO Nº 563, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2017. 2017.
2. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *The Lancet*. 2008;372(9647):1427–35.
3. BRANTON MH, SCHIFFMANN R, SABNIS SG, MURRAY GJ, QUIRK JM, ALTARESCU G, et al. Natural History of Fabry Renal Disease: Influence of  $\alpha$ -Galactosidase A Activity and Genetic Mutations on Clinical Course. *Medicine*. 2002;81(2).
4. Atul Mehta, MA, MD, FRCP, FRCPath and Derralynn A Hughes, MA, DPhil, FRCP Frcp. GeneReviews® [Internet]. 2002 [citado 17 de junho de 2023]. Fabry Disease. Disponível em: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/)
5. Saúde M da. Alfagalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade. Brasília, DF; 2023.
6. Lanzillo C, Fedele E, Martino A, Ferrazza A, Fusco A, Silveti E, et al. Cardiac magnetic resonance in Fabry disease. *Eur Heart J Suppl*. maio de 2023;25(Suppl C):C200–4.
7. Vedder AC, Strijland A, vd Bergh Weerman MA, Florquin S, Aerts JMFG, Hollak CEM. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J Inherit Metab Dis*. fevereiro de 2006;29(1):106–11.
8. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. março de 2004;34(3):236–42.
9. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis*. abril de 2007;30(2):184–92.
10. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet*. novembro de 2001;38(11):750–60.
11. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. Vol. 38, *Journal of medical genetics*. England; 2001. p. 769–75.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta nº 20, de 06 de dezembro de 2021. Aprova as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry. [Internet]. Brasília: DF. 2021 [citado 19 de junho de 2023]. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/diretrizes/20211230\\_portal-portaria-conjunta-no-20-diretrizes-doenca-de-fabry.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/diretrizes/20211230_portal-portaria-conjunta-no-20-diretrizes-doenca-de-fabry.pdf)
13. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1):30.
14. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genetics in Medicine*. 2007;9(1):34–45.
15. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999;105(1–2):151–6.
16. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. janeiro de 1999;281(3):249–54.
17. Wanner C, Ortiz A, Wilcox WR, Hopkin RJ, Johnson J, Ponce E, et al. Global reach of over 20 years of experience in the patient-centered Fabry Registry: Advancement of Fabry disease expertise and dissemination of real-world evidence to the Fabry community. *Mol Genet Metab*. 2023;139(3):107603.
18. Malbouisson I, Wilker E, Laredo F, Szacher M, Ioschpe R, Pandya S. PRO44 CHARACTERISTICS OF FABRY DISEASE PATIENTS IN BRAZIL: A PATIENT REGISTRY ANALYSIS. *Value in Health*. 1º de maio de 2020;23:S336.

19. Saúde M DA. Alfagalsidase e Beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry. Brasília - DF; 2020.
20. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JEM, Ormel EE, Bouma BJ, et al. Treatment of fabry disease: Outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One*. 11 de julho de 2007;2(7).
21. Smid BE, Rombach SM, Aerts JMFG, Kuiper S, Mirzaian M, Overkleeft HS, et al. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1).
22. Goker-Alpan O, Nedd K, Shankar SP, Lien YHH, Weinreb N, Wijatyk A, et al. Effect and tolerability of agalsidase alfa in patients with fabry disease who were treatment naïve or formerly treated with agalsidase beta or agalsidase alfa. Em: *JIMD Reports*. Springer; 2015. p. 7–15.
23. Pisani A, Bruzzese D, Sabbatini M, Spinelli L, Imbriaco M, Riccio E. Switch to agalsidase alfa after shortage of agalsidase beta in Fabry disease: A systematic review and meta-Analysis of the literature. Vol. 19, *Genetics in Medicine*. Nature Publishing Group; 2017. p. 275–82.
24. Lenders M, Neußer LP, Rudnicki M, Nordbeck P, Canaan-Kühl S, Nowak A, et al. Dose-dependent effect of enzyme replacement therapy on neutralizing antidrug antibody titers and clinical outcome in patients with fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1º de dezembro de 2018;29(12):2879–89.
25. Lenders M, Brand E. FABry STabilization indEX (FASTEx): Clinical evaluation of disease progression in Fabry patients. *Mol Genet Metab*. 1º de fevereiro de 2020;129(2):142–9.
26. Limgala RP, Jennelle T, Plassmeyer M, Boutin M, Lavoie P, Abaoui M, et al. Altered immune phenotypes in subjects with Fabry disease and responses to switching from agalsidase alfa to agalsidase beta [Internet]. Vol. 11, *Am J Transl Res*. 2019. Disponível em: [www.ajtr.org](http://www.ajtr.org)
27. van der Veen SJ, van Kuilenburg ABP, Hollak CEM, Kaijen PHP, Voorberg J, Langeveld M. Antibodies against recombinant alpha-galactosidase A in Fabry disease: Subclass analysis and impact on response to treatment. *Mol Genet Metab*. 1º de fevereiro de 2019;126(2):162–8.
28. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet*. 1º de maio de 2018;55(5):351–8.
29. Effraimidis G, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen ÅK, Lavoie P, Abaoui M, Boutin M, et al. Globotriaosylsphingosine (lyso-Gb 3) and analogues in plasma and urine of patients with Fabry disease and correlations with long-term treatment and genotypes in a nationwide female Danish cohort. *J Med Genet*. 1º de outubro de 2021;58(10):692–700.
30. Goker-Alpan O, Gambello MJ, Maegawa GHB, Nedd KJ, Gruskin DJ, Blankstein L, et al. Reduction of plasma globotriaosylsphingosine levels after switching from agalsidase alfa to agalsidase beta as enzyme replacement therapy for fabry disease. Em: *JIMD Reports*. Springer; 2016. p. 95–106.
31. Krämer J, Lenders M, Canaan-Kühl S, Nordbeck P, Üçeyler N, Blaschke D, et al. Fabry disease under enzyme replacement therapy-new insights in efficacy of different dosages. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1º de agosto de 2018;33(8):1362–72.
32. Lenders M, Brand E. Assessment and impact of dose escalation on anti-drug antibodies in Fabry disease. *Front Immunol*. 9 de dezembro de 2022;13.
33. Lenders M, Nordbeck P, Canaan-Kühl S, Kreul L, Duning T, Lorenz L, et al. Treatment switch in Fabry disease- a matter of dose? *J Med Genet*. 1º de maio de 2021;58(5):342–50.
34. Lenders M, Canaan-Kühl S, Krämer J, Duning T, Reiermann S, Sommer C, et al. Patients with fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction and switch-2-year follow-up. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1º de março de 2016;27(3):952–62.

35. Lin HY, Huang YH, Liao HC, Liu HC, Hsu TR, Shen CI, et al. Clinical observations on enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease and the switch from agalsidase beta to agalsidase alfa. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2014;77(4):190–7.
36. Nowak A, Dormond O, Monzambani V, Huynh-Do U, Barbey F. Agalsidase- $\beta$  should be proposed as first line therapy in classic male Fabry patients with undetectable  $\alpha$ -galactosidase A activity. *Mol Genet Metab*. 1º de setembro de 2022;137(1–2):173–8.
37. Pisani A, Spinelli L, Visciano B, Capuano I, Sabbatini M, Riccio E, et al. Effects of switching from agalsidase beta to agalsidase alfa in 10 patients with anderson-fabry disease. *Em: JIMD Reports*. Springer; 2013. p. 41–8.
38. Ripeau D, Amartino H, Cedrolla M, Urtiaga L, Urdaneta B, Cano M, et al. ENZYME REPLACEMENT SWITCH FROM AGALSIDASE BETA TO AGALSIDASE ALFA SWITCH FROM AGALSIDASE BETA TO AGALSIDASE ALFA IN THE ENZYME REPLACEMENT THERAPY OF PATIENTS WITH FABRY DISEASE IN LATIN AMERICA. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2017;77:173–9.
39. Rombach SM, Aerts JMFG, Poorthuis BJHM, Groener JEM, Donker-Koopman W, Hendriks E, et al. Long-Term Effect of Antibodies against Infused Alpha-Galactosidase A in Fabry Disease on Plasma and Urinary (lyso)Gb3 Reduction and Treatment Outcome. *PLoS One*. 19 de outubro de 2012;7(10).
40. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, Clarke JTR, Lemoine K, Doucette S, et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab*. 2014;111(4):499–506.
41. Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical course of patients with Fabry disease who were switched from agalsidase- $\beta$  to agalsidase- $\alpha$ . *Genetics in Medicine*. 1º de outubro de 2014;16(10):766–72.
42. Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). *Genetics in Medicine*. 2012;14(9):779–86.
43. van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. janeiro de 2011;1812(1):70–6.
44. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, Mills K, Young E, Winchester B, et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: Effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab*. julho de 2008;94(3):319–25.
45. Weidemann F, Krämer J, Duning T, Lenders M, Canaan-Kühl S, Krebs A, et al. Patients with fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1º de abril de 2014;25(4):837–49.
46. Brasil. IBGE, Coordenação de População e Indicadores Sociais. Projeções da população: Brasil e unidades da federação: revisão 2018. 2020.
47. Brasil. IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. 2010.
48. Malbouisson I, Wilker E, Laredo F, Szacher M, Ioschpe R, Pandya S. PRO44 CHARACTERISTICS OF FABRY DISEASE PATIENTS IN BRAZIL: A PATIENT REGISTRY ANALYSIS. *Value in Health*. maio de 2020;23:S336.
49. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório técnico. Alfacalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade. 2023.
50. Bernardes TP, Foresto RD, Kirsztajn GM. Fabry disease: Genetics, pathology, and treatment. Vol. 66, *Revista da Associação Médica Brasileira*. Associação Médica Brasileira; 2020. p. 10–6.
51. Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease Synonyms: Alpha-Galactosidase A Deficiency, Anderson-Fabry Disease. 2002.
52. Klingelhöfer D, Braun M, Seeger-Zybok RK, Quarcoo D, Brüggmann D, Groneberg DA. Global research on Fabry's disease: Demands for a rare disease. *Mol Genet Genomic Med*. 1º de setembro de 2020;8(9).

53. Gilchrist M, Casanova F, Tyrrell JS, Cannon S, Wood AR, Fife N, et al. Prevalence of Fabry disease-causing variants in the UK Biobank Population genetics. *J Med Genet.* 2023;60:391–6.
54. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Relatório técnico n. 384. Alfacalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. 2018.
55. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999;281(3):249-54.
56. (Inframed) AN de M e P de SIP. Fabrazyme revisão das recomendações temporárias de tratamento [Internet]. 2010 [citado 18 de junho de 2023]. p. 1. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_returnToFullPageURL=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp\\_auth%3Ds](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_auth%3Ds)
57. (CADTH) CD and HTA. Agalsidase beta [Internet]. 2005 [citado 18 de junho de 2023]. p. 2. Disponível em: <https://www.cadth.ca/agalsidase-beta-0>
58. Haute Autorité de Santé. FABRAZYME 35 mg (agalsidase beta) [Internet]. 2002 [citado 18 de junho de 2023]. p. 6. Disponível em: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_399324/fr/fabrazyme-35-mg-agalsidase-beta](https://www.has-sante.fr/jcms/c_399324/fr/fabrazyme-35-mg-agalsidase-beta)
59. Clarivate Analytics C. “Drug Report” [Internet]. [citado 15 de agosto de 2023]. Disponível em: [www.cortellis.com](http://www.cortellis.com)
60. ClinicalTrials.gov. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 15 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
61. FDA. Food & Drug Administration. Página Inicial do FDA [Internet]. [citado 15 de agosto de 2023]. Disponível em: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
62. EMA. European Medicines Agency. Página Inicial da EMA [Internet]. [citado 15 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

## ANEXOS

### Anexo 1 - Estratégias de busca elaborada pelo demandante em 30 de janeiro de 2023

Identificador	Estratégia	Hits
<b>MEDLINE (Ovid)</b>		
<b>#1 Doença de Fabry</b>	"Fabry Disease"[Mesh] OR "Fabry Disease" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency Disease" OR "alpha Galactosidase A Deficiency Disease" OR "Anderson-Fabry Disease" OR "Anderson Fabry Disease" OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum" OR "Angiokeratoma Diffuse" OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency" OR "Deficiency, Ceramide Trihexosidase" OR "Fabry's Disease" OR "GLA Deficiency" OR "Deficiency, GLA" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis" OR "Lipidosis, Hereditary Dystopic" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency" OR "Deficiency, alpha-Galactosidase A" OR "alpha Galactosidase A Deficiency" OR "Angiokeratoma, Diffuse" OR "Diffuse Angiokeratoma"	56
<b>#2 Beta-agalsidase</b>	agalsidase beta [Supplementary Concept] OR agalsidase beta OR Fabrazyme	371
<b>#3 Alfagalsidase</b>	agalsidase alfa [Supplementary Concept] OR agalsidase alfa OR "recombinant alpha-galactosidase A" OR Replagal	268
<b>#4 combinação</b>	#1 AND #2 AND #3	115
<b>Embase</b>		
<b>#1 Doença de Fabry</b>	('fabry disease'/exp OR 'alpha galactosidase deficiency syndrome'/exp OR 'alpha galactosidase deficiency syndrome' OR 'angiokeratoma corporis diffusum'/exp OR 'angiokeratoma corporis diffusum' OR 'angiokeratoma corporis diffusum universale'/exp OR 'angiokeratoma corporis diffusum universale' OR 'angiokeratoma diffusum'/exp OR 'angiokeratoma diffusum' OR 'angiokeratoma diffusum corporis'/exp OR 'angiokeratoma diffusum corporis' OR 'ceramide trihexosidosis'/exp OR 'ceramide trihexosidosis' OR 'diffuse angiokeratoma'/exp OR 'diffuse angiokeratoma' OR 'fabry anderson disease'/exp OR 'fabry anderson disease' OR 'fabry dyslipidosis'/exp OR 'fabry dyslipidosis' OR 'fabry nephropathy'/exp OR 'fabry nephropathy' OR 'fabry syndrome'/exp OR 'fabry syndrome' OR 'fabry`s disease'/exp OR 'fabry`s disease' OR 'glycosphingolipid lipidosis'/exp OR 'glycosphingolipid lipidosis' OR 'glycosphingolipidosis'/exp OR 'glycosphingolipidosis' OR	30

	'glycosphingolipoidosis'/exp OR 'glycosphingolipoidosis' OR 'hereditary dystopic lipidosis'/exp OR 'hereditary dystopic lipidosis' OR 'mckusick 30150'/exp OR 'mckusick 30150')	
<b>#2 Beta-agalsidase</b>	('agalsidase beta'/exp OR 'fabagal' OR 'fabrazyme' OR 'isu 303' OR 'isu303' OR 'jr 051' OR 'jr051')	82
<b>#3 Alfagalsidase</b>	('agalsidase alfa'/exp OR 'agalsidase alpha' OR 'drx 005b' OR 'drx005b' OR 'replagal' OR 'smp 536' OR 'smp536')	06
<b>#4 Combinação</b>	#1 AND #2 AND #3	653
<b>#5 Tipo de estudo</b>	#4 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'chapter'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	559
<b>Cochrane (Ovid)</b>		
<b>#1 Doença de Fabry</b>	MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees	78
<b>#2 Doença de Fabry</b>	"Deficiency, alpha-Galactosidase A" OR "Anderson-Fabry Disease" OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency" OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum" OR "alpha Galactosidase A Deficiency Disease" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency Disease" OR "Deficiency, GLA" OR "Diffuse Angiokeratoma" OR "GLA Deficiency" OR "Angiokeratoma Diffuse" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis" OR "Lipidosis, Hereditary Dystopic" OR "alpha Galactosidase A Deficiency" OR "Deficiency, Ceramide Trihexosidase" OR "Anderson Fabry Disease" OR "Angiokeratoma, Diffuse" OR "Fabry's Disease"	249
<b>#3 Doença de Fabry</b>	#1 OR #2	249
<b>#4 Beta-agalsidase</b>	fabrazyme OR "agalsidase beta"	65

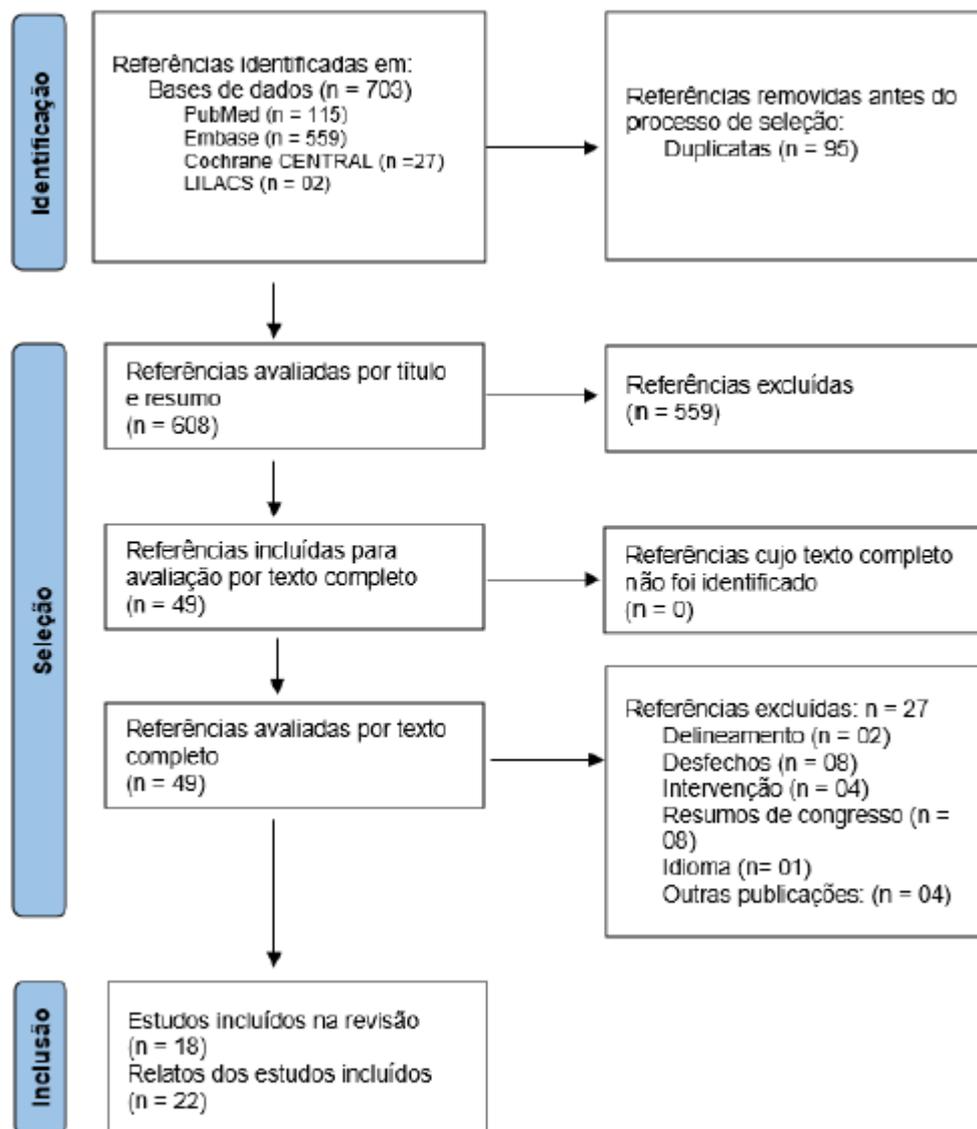
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

<b>#5 Alfagalsidase</b>	"agalsidase alfa" OR "agalsidase alpha" OR replagal	51
<b>#6 Combinação</b>	#3 AND #4 AND #5	27
LILACS		
<b>#1 Doença de Fabry</b>	"fabry" or "fabry disease" or "fabry disease/" or "fabry'" or "fabry's" or "fabry's disease" or "fabry's disease/" or "fabry-anderson" or "fabry/" or "fabrydisease" or "angiokeratoma" or "alpha galactosidase deficiency"	167
<b>#2 Beta-agalsidase</b>	fabrazyme OR "agalsidase beta"	05
<b>#3 Alfagalsidase</b>	replagal OR "agalsidase alfa"	07
<b>#4 Combinação</b>	1 AND 2 AND 3	02

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Fonte: material do demandante (página 30 do dossiê)

**Anexo 2** Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.



Fonte: material do demandante (página 34 do dossiê)

### Anexo 3- Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o demandante

Estudos	Qualidade da evidência					Qualidade da evidência	Sumário de Resultados
	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
<b>Desfecho renal</b>							
08 observacionais	não grave	não grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	nenhuma	BAIXA ⊕⊕○○	<p>Uma metanálise, reportou-se frequência de eventos renais em 6% (IC95% 4 a 7%) dos pacientes tratados com beta-agalsidase, 15,3% (IC95% 4,8 a 30,3%) dos pacientes tratados com alfagalsidase e 21,4% (IC95% 15,2 a 28,4%) dos pacientes não tratados.(63)</p> <p>Outra revisão sistemática, com dados de TFG em pacientes que fizeram troca de beta-agalsidase por alfagalsidase, mostrou que não houve alteração estatisticamente significativa após a troca de medicamentos (DM -0,52; IC 95% -3,22 a 2,19; p=0,708).(64)</p> <p>Estudos individuais mais recentes com troca de beta-agalsidase para alfagalsidase, mostram variações significativas. A variação da TFG por ano, entre dois acompanhamentos, foi de -2.7±2.8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (p &lt; 0,05) no grupo <i>re-switch</i>. No grupo <i>switch</i> a variação foi de -3.3±4.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (p &lt; 0,01). No grupo que só recebeu beta-agalsidase a variação foi de -1.7±3.1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (não significativa).(33)</p> <p>Estudos também mostram que benefícios da função renal alcançados com beta-agalsidase são mantidos após a troca para alfagalsidase.(35, 48, 56, 57, 60)</p> <p>Outro estudo mostra não haver diferença entre a diminuição da TFG entre as duas medicações.(54)</p>
<b>Desfecho cardiovascular</b>							
07 estudos observacionais	não grave	não grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	nenhuma	BAIXA ⊕⊕○○	<p>Em metanálise realizada, foi verificada frequência de complicações cardiovasculares em 28,0% (IC 95% 7,0 a 55,0) dos pacientes tratados com alfagalsidase, de 7,0% (IC 95% 5,0 a 8,0) em pacientes tratados com beta-agalsidase e em 26,2% (IC95% 14,9 a 39,4%) dos pacientes não tratados.(63)</p> <p>Outra metanálise que avaliou o IMVE reportou redução de -4,2 g/m<sup>2</sup> (IC 95% -8,66 a -0,25) após a troca de beta-agalsidase para alfagalsidase.(64)</p> <p>A comparação entre beta-agalsidase em comparação a alfagalsidase no desfecho de diminuição da massa do ventrículo indicou resultado favorável a beta-agalsidase: <i>odds ratio</i> de 2,27 (IC 95% 1,11 a 4,86; p=0,03).(54)</p> <p>Em estudo em que houve switch de beta-agalsidase para alfagalsidase, a massa do ventrículo esquerdo foi similar no momento do switch (106,3±6,2 g/m<sup>2</sup>) e em 24 meses (106,9±7 g/m<sup>2</sup>). (48)</p>
<b>Desfecho cerebrovascular</b>							
02 estudos observacionais	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	BAIXA ⊕⊕○○	<p>Em metanálise realizada, foi verificado o desfecho em 3,5% (IC95% 2,4 a 4,6%) dos pacientes tratados com beta-agalsidase, 11,1% (IC95% 5,8 a 17,9%) dos pacientes tratados com alfagalsidase, e em 17,8% (IC95% 2,4 a 4,6%).(63)</p> <p>Um estudo individual mostrou redução do risco de AVC ou ataque isquêmico transitório ao longo do tempo no tratamento com beta-agalsidase (RR 0,20; IC 95% 0,03 a 0,29) e no grupo em que houve troca de beta-agalsidase para alfagalsidase (RR 0,17; IC 95% 0,01 a 0,42).(59)</p>
<b>Mortalidade</b>							
01 estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	Nenhuma	MUITO BAIXA ⊕○○○	<p>Em metanálise esse desfecho foi reportado em 4,4% (IC95% 0,2 a 20%) dos pacientes que receberam beta-agalsidase, em 9% (IC95% 3 a 16%) dos pacientes que recebem alfagalsidase e em 10.8% (IC95% 2,1 a 25,2%) dos pacientes não tratados.(63)</p> <p>Houve relato de óbito de onze pacientes durante acompanhamento de cerca de 80 meses (35).</p>
<b>Imunogenicidade</b>							
06 estudos observacionais	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	BAIXA ⊕⊕○○	<p>Um estudo de fase IV concluiu não haver diferença na formação de anticorpos entre beta-agalsidase e alfagalsidase Goker-Alpan, 2015.(52)</p> <p>Estudos observacionais mostraram que a presença de anticorpos foi mais prevalente em pacientes tratados com beta-agalsidase (0.2 mg/kg: 83%; 1.0 mg/kg: 89%) em comparação a alfagalsidase mg/kg (43%) (45). Diferença identificada como significativa por Rombach, 2012 (p = 0,025).(42)</p>
<b>Eventos adversos</b>							
04 estudos observacionais	não grave	não grave	não grave	Não grave	nenhum	BAIXA ⊕⊕○○	<p>Foram verificados eventos relacionados a reações de hipersensibilidade à infusão, tanto de beta-agalsidase como alfagalsidase Lin, 2014 e Pisani, 2013.(56, 57)</p> <p>Também ausência de eventos adversos. (39)</p>

<sup>a</sup> Alguns estudos apresentam conclusões diferentes, podendo a beta-agalsidase ser superior a alfagalsidase, ou em outros estudos ser semelhante. Contudo, nenhum estudo apresentou melhores resultados para alfagalsidase, sendo consistente frente a afirmativa de que a beta-agalsidase não é inferior a alfagalsidase.

<sup>b</sup> Pequeno número de eventos.

Fonte: elaboração própria.

# APÊNDICES

Apêndice 1 - Estratégias de busca elaborada pelo demandante em 11 de junho de 2023

Base de dados	Estratégia de busca	Número de publicações recuperadas
<b>Medline (via Pubmed)</b>	<p>#1- Doença de Fabry:            ("Fabry Disease"[MeSH Terms] OR "Fabry Disease"[Title/Abstract] OR "Fabry's Disease"[Title/Abstract] OR "anderson fabry disease"[Title/Abstract] OR "anderson fabry disease"[Title/Abstract] OR "alpha galactosidase a deficiency"[Title/Abstract] OR "alpha galactosidase a deficiency"[Title/Abstract] OR "deficiency alpha galactosidase a"[Title/Abstract] OR "GLA Deficiency"[Title/Abstract] OR "deficiency gla"[Title/Abstract] OR "Angiokeratoma Diffuse"[Title/Abstract] OR "Diffuse Angiokeratoma"[Title/Abstract] OR "Angiokeratoma Diffuse"[Title/Abstract] OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum"[Title/Abstract] OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency"[Title/Abstract] OR "Hereditary Dystopic Lipidosis"[Title/Abstract] OR ("fabry"[Title/Abstract] AND "Disease"[Title/Abstract]) OR ("angiokeratoma"[Title/Abstract] AND "diffuse"[Title/Abstract]) OR ("deficiency"[Title/Abstract] AND "ceramide"[Title/Abstract] AND "trihexosidase"[Title/Abstract]) OR ("deficiency"[Title/Abstract] AND "GLA"[Title/Abstract]) OR ("lipidosis"[Title/Abstract] AND "hereditary"[Title/Abstract] AND "dystopic"[Title/Abstract]))</p> <p>#2- beta-agalsidase:            ("agalsidase beta"[Supplementary Concept] OR "agalsidase beta"[Title/Abstract] OR ("agalsidase"[Title/Abstract] AND "beta"[Title/Abstract]) OR "Fabrazyme"[Title/Abstract])</p> <p>#3 - Combinação: #1 AND #2</p>	369
<b>Embase</b>	<p>#1- Doença de fabry:            ('fabry disease'/exp OR 'fabry disease' OR 'fabry syndrome'/exp OR 'fabry syndrome' OR 'anderson fabry disease'/exp OR 'anderson fabry disease' OR 'fabry anderson disease'/exp OR 'fabry anderson disease' OR 'fabry dyslipidosis'/exp OR 'fabry dyslipidosis' OR 'fabry nephropathy'/exp OR 'fabry nephropathy' OR 'alpha galactosidase deficiency syndrome'/exp OR 'alpha galactosidase deficiency syndrome' OR 'angiokeratoma corporis diffusum'/exp OR 'angiokeratoma corporis diffusum' OR 'angiokeratoma corporis diffusum universale'/exp OR 'angiokeratoma corporis diffusum universale' OR 'angiokeratoma diffusum'/exp OR 'angiokeratoma diffusum' OR 'angiokeratoma diffusum corporis'/exp OR 'angiokeratoma diffusum corporis' OR 'diffuse angiokeratoma'/exp OR 'diffuse angiokeratoma' OR 'ceramide trihexosidosis'/exp OR 'ceramide trihexosidosis' OR 'glycosphingolipid lipidosis'/exp OR 'glycosphingolipid lipidosis' OR 'glycosphingolipidosis'/exp OR 'glycosphingolipidosis' OR 'glycosphingolipoidosis'/exp OR 'glycosphingolipoidosis' OR 'hereditary dystopic lipidosis'/exp OR 'hereditary dystopic lipidosis' OR 'mckusick 30150'/exp OR 'mckusick 30150')</p> <p>#2 - beta-agalsidase:            ('agalsidase beta'/exp OR 'agalsidase beta' OR 'fabagal' OR 'fabrazyme' OR 'isu 303' OR 'isu303' OR 'jr 051' OR 'jr051')</p> <p>#3 - Combinação: #1 AND #2</p> <p>#4 - Filtro para base de dados: EMBASE</p>	445
<b>Cochrane library</b>	<p>#1- Doença de fabry:            ("Fabry disease" OR "Fabry's Disease" OR "Anderson-Fabry Disease" OR "Anderson Fabry Disease" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency" OR "alpha Galactosidase A Deficiency" OR "Deficiency, alpha-Galactosidase A" OR "GLA Deficiency" OR "Deficiency, GLA" OR</p>	01

	<p>"Angiokeratoma, Diffuse" OR "Diffuse Angiokeratoma" OR "Angiokeratoma Diffuse" OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum" OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency" OR "Deficiency, Ceramide Trihexosidase" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis" OR "Lipidosis, Hereditary Dystopic"):ti,ab,kw</p> <p>#2 - Doença de fabry: MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees.</p> <p>#3 - beta-agalsidase: ("agalsidase beta" OR "Fabrazyme"):ti,ab,kw OR ("agalsidase" AND "beta"):ti,ab,kw</p> <p>#4 Combinação: #1 OR #2</p> <p>#5 – Combinação: #4 AND #3</p> <p>#6 – Remoção de publicações de fonte Embase, Pubmed, e registros de protocolos clinicos (CT.gov e ICTRP)</p>	
<b>Lilacs (via Bireme)</b>	<p>Título, resumo, assunto:</p> <p># 1 – doença de fabry: ("Maladie de Fabry" OR "Enfermedad de Fabry" OR "Doença de Fabry" OR "Angioceratoma Corpóreo Difuso" OR "Doença de Anderson-Fabry" OR "Fabry Disease")</p> <p>#2 – beta-agalsidade: ("agalsidase beta" OR ("agalsidase" AND "beta") OR "Fabrazyme")</p> <p>#3 – Combinação #1 AND #2</p> <p>#4 – Filtro para base de dados: Lilacs</p>	02

CT.gov: ClinicalTrials.gov; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde  
 Fonte: Elaboração própria

Apêndice 2 – Lista dos estudos excluídos com o motivo, pelo Nats

Autor, ano	Título do estudo	Motivo da exclusão
Mehta, 2002	Enzyme replacement therapy in Fabry disease: comparison of agalsidase alfa and agalsidase beta	Tipo de publicação
Blom, 2003	Recombinant enzyme therapy for Fabry disease: absence of editing of human alpha-galactosidase A mRNA	Tipo de estudo
Linthorst, 2004	Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta	Desfecho
Connok, 2006	A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1	Comparador
Wanner, 2007	Fabry disease: clinical outcomes of agalsidase enzyme replacement therapies	Tipo de publicação
Germain, 2007	Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease	Comparador
Lidove, 2007	Clinical results of enzyme replacement therapy in Fabry disease: a comprehensive review of literature	Comparador
Vedder, 2007	Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg	Comparador
Ohashi, 2009	Impact of antibody formation for enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases and immune tolerance induction for infused enzyme	Tipo de publicação
Sirrs, 2009	The Canadian fabry disease initiative: A randomized controlled trial of agalsidase therapy in fabry disease	Tipo de publicação
Schaefer, 2009	Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence	Comparador
Hollak, 2009	Immune response to enzyme replacement therapy in Fabry disease: impact on clinical outcome?	Tipo de estudo
Lidove, 2009	[Clinical efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease. A critical review]	Tipo de estudo
El Dib, 2010	Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease	Comparador
Lidove, 2010	Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease--a comprehensive review of the medical literature	Comparador
Wuest, 2011	Right ventricular involvement in patients with Fabry's disease and the effect of enzyme replacement therapy	Comparador
Goker-Alpan, 2012	Effect and tolerability of agalsidase alfa were assessed in patients with fabry disease who were treatment-naïve (naïve) or previously treated with agalsidase beta (Switch Patients)	Tipo de publicação
Russo, 2012	Effects of switch therapy with agalsidase-alfa in patients with anderson-fabry disease (AFD) previously treated with agalsidase-beta: A prospective cardiac magnetic resonance imaging study	Tipo de publicação
West, 2012	Prospective results of switching enzyme replacement therapy from agalsidase beta to agalsidase alfa in the canadian Fabry disease initiative study	Tipo de publicação

Alegria, 2012	Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis	Comparador
Tsuboi, 2012	Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal)	Tipo de publicação
El Dib, 2013	Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease	Comparador
Pisani, 2013	[Fabry's disease: a comparison of the effectiveness of two different enzyme replacement therapies]	Desfecho
Skrunes, 2014	Fabry nephropathy (FN) outcome and the impact of diagnostic kidney biopsies after 10 years enzyme replacement therapy (ERT)	Tipo de publicação
Goker-Alpan, 2015	Reduction of plasma globotriaosylsphingosine levels after switching from agalsidase alfa to agalsidase beta as enzyme replacement therapy for fabry disease	Tipo de publicação
Hirawa, 2015	The DS3 Scores and Quality of Life in Japanese Patients with Fabry Disease	Tipo de publicação
Pisani, 2015	Agalsidase alfa and agalsidase beta in the treatment of Fabry disease: does the dose really matter?	Tipo de estudo
Morel, 2016	Switch of enzyme replacement therapy (ERT) in the Canadian Fabry Disease Initiative Study (CFDI): Intermediate follow-up at 3 and a half years	Tipo de publicação
Politei, 2016	Fabry disease and enzyme replacement therapy in classic patients with same mutation: different formulations--different outcome?	Tipo de estudo
Lenders, 2016	Serum-Mediated Inhibition of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease	População
El Dib, 2016	Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease	Comparador
Goker-Alpan, 2017	Long term immune responses in fabry disease patients who were switched from agalsidase alfa to agalsidase beta	Tipo de publicação
Perez-Lopez, 2017	Differences between agalsidase $\alpha$ and agalsidase $\beta$ in the treatment of Fabry disease	Tipo de publicação
El Dib, 2017	Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies	Comparador
Nowak, 2017	Disease Progression Modeling to Evaluate the Effects of Enzyme Replacement Therapy on Kidney Function in Adult Patients with the Classic Phenotype of Fabry Disease	Comparador
Skrunes, 2017	Long-Term Dose-Dependent Agalsidase Effects on Kidney Histology in Fabry Disease	Comparador
Arends, 2017	Favourable effect of early versus late start of enzyme replacement therapy on plasma globotriaosylsphingosine levels in men with classical Fabry disease	População
Sirrs, 2018	Differential effects of agalsidase alfa and agalsidase beta in Fabry out-comes: 10 year outcomes from the Canadian Fabry Disease Initiative	Tipo de publicação
Lender, 2018	Dose-Dependent Effect of Enzyme Replacement Therapy on Neutralizing Antidrug Antibody Titers and Clinical Outcome in Patients with Fabry Disease	Desfecho

Germain, 2019	The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts	Comparador
Germain, 2019	The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts	Comparador
Spada, 2019	The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts	Comparador
Van der Veen, 2019	Antibodies against recombinant alpha-galactosidase A in Fabry disease: Subclass analysis and impact on response to treatment	População
Elliott, 2019	Why systematic literature reviews in Fabry disease should include all published evidence	Desfecho
Sulaiman, 2021	Ten years of Fabry disease in the Northern Irish population	Tipo de publicação
Goicoechea, 2021	Predictors of outcome in a Spanish cohort of patients with Fabry disease on enzyme replacement therapy	População
Effati, 2023	Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in Fabry disease with the p. Arg227Ter (R227*) mutation.	Tipo de publicação
Reidt, 2023	Disease progress in patients with Morbus Fabry after switching from agalsidase beta to agalsidase alpha	Tipo de publicação
Riccio, 2023	New insights in efficacy of different enzyme replacement therapy dosages in Fabry disease: Switch studies data following agalsidase beta shortage	Tipo de publicação
Besekar, 2023	Fabry Disease and Its Management: A Literature Analysis	Tipo de estudo
Lenders, 2023	Assessment of neutralizing anti-drug antibodies in patients with Fabry disease and impact of dose escalation on individual titers	Tipo de publicação
Pintos-Morell,	Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment	Tipo de estudo



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**