

Alfa-agalsidase e beta-agalsidase
como terapia de reposição
enzimática na doença de Fabry

Nº 384

Dezembro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2018 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.


Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	5
2.	APRESENTAÇÃO	7
3.	A DOENÇA.....	8
3.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E PATOFISIOLÓGICOS	8
3.2.	EPIDEMIOLOGIA	10
3.3.	TRATAMENTO RECOMENDADO	11
4.	TECNOLOGIA.....	11
4.1.	SITUAÇÃO REGULATÓRIA	11
4.2.	ALTERNATIVAS.....	11
4.3.	SIMILARIDADE DAS ENZIMAS RECOMBINANTES PARA TRE NA DF	11
5.	POLÍTICA DE DOENÇAS RARAS E O TRATAMENTO DA DOENÇA DE FABRY.....	17
5.1.	INDICAÇÃO.....	17
6.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	18
6.1.	ESTRATÉGIAS DAS BUSCAS NA LITERATURA	18
7.	RESULTADOS DAS BUSCAS.....	22
7.1.	ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.....	22
7.2.	REVISÕES SISTEMÁTICAS, METANÁLISES E ESTUDOS DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	26
7.3.	SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS POR DESFECHO	28
7.3.1.	MORTE E SOBREVIVÊNCIA.....	28
7.3.2.	EVENTOS CLÍNICOS COMBINADOS.....	28
7.3.3.	EVENTOS CEREBROVASCULARES e EVENTOS CARDÍACOS-CORONARIANOS.....	28
7.3.4.	CARDIOPATIA.....	29
7.3.5.	EVENTOS RENAIS	30
7.3.6.	NEFROPATIA/ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL	30
7.3.7.	DOR (NEUROPÁTICA).....	31
7.3.8.	QUALIDADE DE VIDA	31



7.3.9.	SEGURANÇA/EFEITOS ADVERSOS.....	32
7.3.10.	DEMAIS ASPECTOS.....	32
8.	INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS.....	47
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	48
10.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	49
10.1	PREÇO INTERNACIONAL	53
11.	DISCUSSÃO.....	55
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES	55
13.	RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC	56
14.	CONSULTA PÚBLICA	56
14.1	Contribuições técnico-científicas	57
14.2	Contribuições sobre experiência ou opinião	64
14.3	Avaliação global das contribuições	66
15.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	68
16.	DECISÃO.....	69
17.	REFERÊNCIAS	70



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: ALFA-AGALSIDASE E BETA-AGALSIDASE (Replagal® e Fabrazyme®)

Indicação: DOENÇA DE FABRY

Demandante: GRUPO ELABORADOR DO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA DOENÇA DE FABRY (DF)

Contexto: a doença de Fabry (DF) é uma doença grave, multissistêmica, com morbimortalidade significativa. O único tratamento específico para esta doença disponível no Brasil é a terapia de reposição enzimática (TRE) com as enzimas recombinantes alfa-agalsidase e beta-agalsidase, ambas com registro no país e disponíveis comercialmente.

Pergunta: a TRE com alfa-agalsidase e beta-agalsidase é segura e eficaz no tratamento da DF?

Evidências científicas: os estudos avaliados indicam que a terapia de reposição enzimática (TRE), que vem a ser a primeira opção de tratamento específico (e a única licenciada no Brasil) para pacientes com a doença de Fabry (DF) tem benefícios sobre a cardiomiopatia (maior causa de mortalidade desses pacientes) e no controle da dor neuropática desses (um dos principais problemas na vida diária daqueles com DF).

Discussão: considerando-se que em 30 de janeiro de 2014 foi publicada a Portaria nº 199 que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, observa-se que entre os princípios dessa política está: a incorporação e uso de tecnologias voltadas para a promoção, prevenção e cuidado integral na Rede de Atenção à Saúde (RAS) incluindo, no âmbito do SUS, a disponibilização de tratamento medicamentoso e fórmulas nutricionais quando indicados. Há que se discutir de forma técnica e objetiva, mas com uma visão abrangente, a incorporação ou não do tratamento específico para estas doenças (genéticas, raras). A doença de Fabry é uma destas condições e seu tratamento específico já está disponível no Brasil há cerca de uma década e há atualmente evidências de sua efetividade, ao menos, na cardiopatia (principal causa de morte) e na dor neuropática (principal causa de redução na qualidade de vida).

Impacto orçamentário: Foram projetados três cenários para avaliar o impacto orçamentário de uma possível incorporação da terapia de reposição enzimática para tratamento da doença de Fabry no SUS. Nos três cenários se considera a incorporação somente de uma das duas formas da enzima, cenários 1 e 2 e de ambas as formas disponíveis no mercado, cenário 3. Para o cenário 1 estimou-se impacto que variou entre R\$ 252 a R\$ 315 milhões para o primeiro ano e de R\$ 1,3 a 1,6 bilhões após cinco anos de incorporação de alfa-agalsidase pelo SUS. Para o cenário 2 projetou-se impacto que variou entre R\$ 429 a R\$ 537 milhões no primeiro ano e de R\$ 2,2 a 2,8 bilhões para cinco anos de incorporação da beta-agalsidase. Já para o cenário 3 os custos variaram entre R\$ 354 a R\$ 427 milhões no primeiro ano e entre R\$ 1,8 a R\$ 2,2 bilhões após cinco anos de incorporação das duas agalsidas simultaneamente pelo SUS.



Recomendação inicial da CONITEC: Os membros do plenário da CONITEC decidiram na 64ª reunião ordinária da Comissão em 8 de março de 2018, por unanimidade, emitir recomendação inicial não favorável à incorporação de agalsidase recombinante (forma alfa ou beta) no SUS. Essa matéria será disponibilizada para consulta pública com recomendação inicial de não incorporação.

Consulta pública: O exame da literatura complementar enviada não alterou as conclusões técnicas sobre TRE na DF expostas no PTC: a evidência em relação à segurança é ALTA (favorável); a evidência em relação à cardiopatia e à dor neuropática é MODERADA (favorável); evidência em relação à nefropatia e à qualidade de vida é BAIXA (favorável). Porém os resultados apresentados nos estudos avaliados na consulta pública, de uma forma geral, também reforçam o provável benefício da TRE na hipertrofia de VE, naqueles com alterações leves ou moderadas (sem evidência para aqueles sem alterações ou com alterações graves) — tendo sido estas evidências, e quase todas sobre TRE, produzidas em sua maioria em indivíduos do sexo masculino. É difícil, no entanto, quantificar o impacto, devido à heterogeneidade dos desfechos e da aferição destes.

Recomendação final da CONITEC: Os membros presentes na 70ª Reunião da CONITEC no dia 29 de agosto de 2018 deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação da alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. Foi assinado registro de deliberação nº 366/2018.

Decisão: Não incorporar a alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 76, publicada no DOU nº 241, seção 1, página 75, em 17 de dezembro de 2018.



2. APRESENTAÇÃO

DEMANDANTE: GRUPO ELABORADOR DO PCDT PARA DF

O presente relatório foi elaborado como parte da conduta de elaboração do PCDT da DF e tem por objetivo avaliar as evidências de eficácia, segurança e impacto orçamentário da alfa-agalsidase e beta-agalsidase no tratamento da DF a fim de embasar a avaliação da CONITEC a respeito de sua incorporação no SUS.

Considerando que: 1) a TRE é o único tratamento específico para DF registrado no Brasil, 2) esse tratamento tem efeitos significativos sobre graves morbidades desses pacientes (como cardiopatia e neuropatia dolorosa), 3) a Portaria nº 199 do Ministério da Saúde de janeiro de 2014 instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras que menciona a incorporação e uso de tecnologias voltadas para a promoção, a prevenção e para o cuidado integral. Faz-se necessário realizar uma análise técnica aprofundada desta terapia, tendo em foco o uso racional de medicamentos, aspectos da medicina baseada em evidências e da avaliação de tecnologias de saúde. Proporcionando uma discussão apropriada da possibilidade de incorporação do tratamento específico dessa doença e da racionalização do uso dos recursos da saúde.



3. A DOENÇA

3.1. ASPECTOS CLÍNICOS E PATOFISIOLÓGICOS

A doença de (Anderson) Fabry (DF) é uma esfingolipidose de herança ligada ao X, na qual os pacientes apresentam atividade deficiente da enzima lisossômica α -galactosidase A (α GAL-A) [1,2]. A deficiência da α GAL-A leva ao acúmulo de glicoesfingolipídios, principalmente o globotriaosilceramida (GL-3 ou Gb3), em todo o organismo. A alteração genética manifesta-se em todos os subtipos celulares, mas o grau de envolvimento varia muito entre os diferentes tipos de células e órgãos, refletindo a heterogeneidade das diferentes taxas de metabolismo de esfingolipídios nas diversas células e tecidos do nosso corpo [3,4].

O GL-3 se acumula em especial nas células do epitélio renal, nas células endoteliais vasculares, células do músculo liso, cardiomiócitos e neurônios do sistema nervoso autônomo. Assim, as manifestações clínicas decorrentes do acúmulo de GL-3 ocorrem principalmente no endotélio vascular da pele, coração, fígado, rins e sistema nervoso central. Pode ainda haver alterações do trato gastrointestinal, auditivas, vestibulares e oftalmológicas.

Esta doença é, portanto, sistêmica e manifesta-se com insuficiência renal, doença cardíaca, doença cerebrovascular, neuropatia periférica, perdas sensoriais, perdas auditivas, lesões de pele típicas (angioqueratomas), distúrbios gastrointestinais (como diarreia e dor abdominal) [5,6]. Outros achados comuns são córnea verticilada; hipo ou anidrose; intolerância ao calor, ao frio e ao exercício [4,7]. A manifestação mais comum da DF é a neuropatia dolorosa. Incluindo as acroparestesias intermitentes, as denominadas crises de Fabry com dor aguda durando de horas a dias. Os achados neuropatológicos indicam que a dor é resultado da neurodegeneração das fibras nervosas das raízes dos gânglios dorsais, associadas à degeneração axonal das fibras curtas [4,8]. Na forma clássica da doença (a mais frequente), os pacientes iniciam com acroparestesias entre os 5 e 10 anos de idade. Na maioria dos casos da DF, na idade adulta, os pacientes desenvolvem doença renal e cardíaca graves. As alterações cardíacas incluem: hipertrofia ventricular esquerda, doença valvular (particularmente insuficiência mitral), doença arterial coronariana e anormalidades de condução, levando com o tempo à insuficiência cardíaca, arritmias e infarto agudo do miocárdio [9]. O envolvimento dos podócitos nos

glomérulos renais leva a proteinúria e hematúria, geralmente detectadas na adolescência.




O comprometimento destes diferentes órgãos e sistemas tem frequentemente um caráter evolutivo, assim, entre a terceira e quinta décadas de vida a maioria dos indivíduos apresenta doença renal e cardíaca graves [10]. Por sua vez, a disfunção renal progressiva leva à necessidade de diálise e transplante. A doença cerebrovascular também é frequente nesta população, apresenta-se como lesões na substância branca, paresias, vertigem, acidente vascular encefálico (AVE) precoce e ataques isquêmicos transitórios (AITs). Não se sabe ao certo o tempo necessário para o desenvolvimento dos sintomas e das lesões nos órgãos-alvo [6,9]. A insuficiência renal e cardíaca juntas representam as principais causas de morbidade e mortalidade nestes indivíduos e contribuem para redução da expectativa de vida que é de cerca de 50 anos nos homens e 70 anos nas mulheres [10].

Nas heterozigotas (mulheres) para DF o espectro das manifestações varia desde assintomático à doença grave; algumas podem apresentar sintomas já na infância e adolescência (como dor) e na idade adulta desenvolver hipertrofia ventricular esquerda, cardiomiopatia, doença cerebrovascular e, mais raramente, doença renal [11,12,13]. Comparadas aos homens com mutações semelhantes, em geral as manifestações clínicas são menos graves e de início mais tardio [12].

3.2. EPIDEMIOLOGIA

A DF é a glicosíngolipidose mais comum no mundo. Reporta-se a incidência de indivíduos hemizigotos como sendo 1 para cada 117.000 indivíduos [14], embora algumas pesquisas de triagem neonatal sugiram que a incidência possa ser tão alta quanto 1 para 3.100 [15]. 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 [16]. Estudos ingleses baseados em registros de todos os casos entre 1980 e 1995 relatam a prevalência de 0,27 e 0,29 casos por 100.000 habitantes em homens e mulheres, respectivamente [17]. Tais estudos, porém certamente não consideram o número real de mulheres acometidas, posto que as manifestações clínicas são muito variáveis e o diagnóstico através da dosagem da α GAL- A não é um bom indicador neste grupo, assim, elas terminam por ser diagnosticadas apenas quando um paciente masculino é encontrado na família [18].

No Brasil não há estudos sobre incidência ou prevalência da DF. Uma das informações disponíveis na literatura é proveniente de um Centro de Referência para Diagnóstico de Erros Inatos do Metabolismo, o Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (LREIM-HCPA), no qual se diagnosticaram de 1982 a 2016, cento e nove indivíduos do sexo masculino com DF, havendo ainda 7 que aguardavam confirmação à época.



Estima-se que o total de pacientes brasileiros seja superior a esse, pois o LREIM-HCPA não inclui o sexo feminino no seu levantamento e, além disso, existem outros centros de diagnóstico no país. No ano de 2013, em estudo publicado por Martins *et al* [19] a partir de dados do 'Fabry Registry' se relatou a existência de 136 casos brasileiros de DF incluídos no referido registro, número também subestimado em relação ao quantitativo de casos no Brasil.

3.3. TRATAMENTO RECOMENDADO

Como a DF é multissistêmica, requer manejo abrangente. Até o início dos anos 2000 o tratamento da DF era inteiramente sintomático e focado no manejo das complicações advindas da doença; englobando desde o uso de medicamentos para sintomas, como as dores de origem neuropática, ou procedimentos como hemodiálise para aqueles pacientes com doença renal em estágio final [9,17].


O tratamento específico, direcionado à causa primária da DF apenas foi disponibilizado no início deste século na forma da terapia de reposição enzimática (TRE) com a enzima recombinante da α GAL-A. Duas formas de enzimas recombinantes estão disponíveis comercialmente: alfa-agalsidase e beta-agalsidase, ambas com registro no Brasil. Segundo os estudos disponíveis, as enzimas recombinantes agiriam nos órgãos e sistemas mais frequentemente comprometidos pela doença, algo até então inexistente.

Outras possibilidades terapêuticas, além da TRE para a DF, vêm sendo estudadas, mas a maioria ainda se encontra em estágios experimentais [20,21]. Em 2016, foi publicado um ECR com indivíduos com DF utilizando uma chaperona, migalastat [22], para o tratamento desta doença, com resultados promissores, mas iniciais. Não há processo de registro iniciado para esse medicamento no Brasil.

4. TECNOLOGIA

4.1. SITUAÇÃO REGULATÓRIA

As duas enzimas recombinantes existentes para TRE na DF são a beta-agalsidase, produzida a partir de células CHO ("*Chinese hamster ovary*") e a alfa-agalsidase, produzida a partir de células humanas. A primeira delas, a beta-agalsidase, foi aprovada em 2001 pela EMA e pelo FDA (sua aprovação foi baseada em um ensaio clínico fase III, duplo-cego, randomizado



contra placebo— [23]) e foi licenciada no Brasil em 2009. Alfa-agalsidase foi aprovada para uso na União Europeia (UE) desde 2001 e no Brasil em 2006, com base no estudo de Schiffmann e colaboradores daquele mesmo ano [24]. Essa ainda não foi aprovada pelo FDA para os EUA devido a regras específicas de proteção mercadológica para medicamentos que tratam doenças raras. No quadro 1 há informações sobre fabricante, apresentações disponíveis destes dois medicamentos e doses recomendadas.



Quadro 1- Características das enzimas recombinantes disponíveis para terapia de reposição enzimática (TRE) na doença de Fabry.

Forma da Enzima	Nome comercial	Fabricante	Características da produção	Apresentações disponíveis no Brasil	Dose recomendada	Ano de licenciamento no Brasil*
Alfa-agalsidase	Replagal®	Shire Pharmaceuticals, UK.	Enzima recombinante produzida a partir de células humanas	Ampola 1mg/mL, com 3,5 mL	0,2mg/kg a cada 15 dias	2006
Beta-agalsidase	Fabrazyme®	Sanofi Genzyme, USA.	Enzima recombinante produzida a partir de células CHO	Solução reconstituída 35mg/20mL; Solução reconstituída 5mg/1mL.	1mg/kg a cada 15 dias	2009

*Nota: Registro dos medicamentos: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-e-hemoderivados> (consultado em 01/08/2017)



4.2. ALTERNATIVAS

Outras possibilidades terapêuticas, além da TRE, para a DF vêm sendo estudadas há décadas, a maioria se encontra em estágios experimentais [20,21]. Porém em 2016 foram publicados resultados do tratamento de indivíduos com DF utilizando uma chaperona, migalastat [22,25]. Os resultados foram considerados positivos: o uso desse medicamento se associou à redução de depósitos renais de GL-3 e dos seus níveis urinários. Com embasamento nesses dados concedeu-se para o novo medicamento licenciamento no EMA para uso na UE. Já o FDA, de posse dos mesmos dados, em 2016, recusou um pedido inicial para a realização de um processo de 'fast-track' (processo de avaliação acelerado tanto em termos de tempo quanto ao nível de evidência usual) desta medicação, o que na prática significa que esta deveria seguir os procedimentos normais de análise para obtenção de registro. A fabricante (Amicus Therapeutics®, UK) entrou com nova solicitação de avaliação no FDA, no ano de 2017. No Brasil, não há até o presente momento informação sobre pedido de licenciamento desta medicação.

4.3. SIMILARIDADE DAS ENZIMAS RECOMBINANTES PARA TRE NA DF

Antes de definir as evidências da literatura em relação à TRE, uma questão fundamental deve ser abordada neste PTC: as duas enzimas recombinantes existentes para o tratamento da DF poderiam, do ponto de vista de efetividade e segurança, serem consideradas semelhantes?

Estudos *in vitro* sugerem que ambas as enzimas recombinantes, alfa-agalsidase e beta-agalsidase, seriam proteínas bioquímica e estruturalmente muito similares e com propriedades funcionalmente indistinguíveis, possuindo semelhança em relação à composição de aminoácidos, atividade específica, estabilidade e absorção por fibroblastos [26]. Porém, por meio de dados *in vitro* não se elucidam questões sobre efeitos/funcionalidade e segurança.

Para tentar elucidar este aspecto foram feitas buscas na literatura com o objetivo de definir quais as evidências existentes sobre a similaridade (funcional e em termos de segurança) da alfa e beta-agalsidase (quadro 2— abaixo).



Quadro 2: Pergunta PICO (enzimas recombinantes- similaridade)

População	Pacientes com DF
Intervenção	Comparação entre tratamentos com alfa-agalsidase alfa e beta-agalsidase
Comparação	Alfa-agalsidase com beta-agalsidase
Desfechos	De maior relevância: comparação da ocorrência de eventos clínicos e efeitos adversos graves (morte, incapacidade permanente) entre pacientes tratados com alfa e beta-agalsidase. De menor relevância: comparação da qualidade de vida, de testes funcionais, de marcadores laboratoriais, de exames de imagem e efeitos adversos (não graves) entre pacientes tratados com alfa e beta-agalsidase
Tipos de estudos	ECR, revisões sistemáticas e metanálises. Obs- Se < 5 estudos preenchendo critérios acima identificados, incluir estudos com menor poder: ECRs abertos, EC não-randomizados (quasi-experimento), séries de casos contemporâneas (prospectivas) — desde que com amostra >5 pacientes.

Foram feitas buscas nas seguintes bases de dados: PubMed (68), Embase (117), Cochrane library (3), LILACS (3) e CDF (10). Inicialmente foram encontrados 201 estudos no total. Após eliminar as duplicidades e realizar as exclusões (ensaios pré-clínicos, enfoque ou delineamento diferente dos de interesse, publicação com dados preliminares ou incompletos) foram encontrados apenas 2 ECRs e 1 revisão sistemática com metanálise. Sendo assim, seguindo os critérios previamente definidos foram incluídos outros delineamentos (ECRs abertos ou não-controlados e séries contemporâneas) acrescentando um número de 9 estudos adicionais. O total de artigos analisados em profundidade, ao final, foi de 12.

Os dois ECR nos quais se comparam as duas enzimas diretamente são do mesmo grupo de pesquisa. No primeiro de 2007 [27] se compararam beta-agalsidase com alfa-agalsidase, ambas em doses de 0,2mg/kg a cada 15 dias. Trinta e quatro pacientes foram acompanhados, o desfecho primário escolhido foi hipertrofia cardíaca. Os secundários foram: falha no tratamento (definida por progressão de doença cardíaca, renal ou cerebral), taxa de filtração glomerular, proteinúria, dor (escala BPI), GL-3 plasmática e urinária, e ainda a formação de anticorpos anti- α -Gal. Não houve diferença significativa em relação aos valores basais ou entre os grupos de tratamento nem para o desfecho primário, nem para os secundários. A falha no tratamento ocorreu em 23,5% (8/24), sendo 6 homens e 2 mulheres, a taxa por enzima foi de 35,7% para alfa-agalsidase e 21,4% para beta-agalsidase. A taxa de falha se relacionou à idade e gravidade



da doença de base.

No ano seguinte a mesma autora [28] publicou um estudo comparando 3 grupos de tratamento de reposição enzimática: alfa-agalsidase 0,2mg/kg, beta-agalsidase 0,2mg e beta-agalsidase 1mg/kg, todas as dosagens a cada 15 dias. Vinte e nove dos 31 pacientes que estavam recebendo doses de 0,2 mg/kg já tinha participado do estudo anterior [27]. O desfecho primário foi a formação de anticorpos anti- α -Gal, os secundários: GL-3 plasmático e urinário, taxa de filtração glomerular e massa do VE (e a relação destes com os anticorpos). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à produção de anticorpos ou demais desfechos. Os autores, no entanto, sugeriram a possibilidade de haver uma relação entre dose da enzima e redução da massa do VE.

A maior parte dos dados existentes sobre comparações entre as duas enzimas é de dados indiretos. Devido a um período de desabastecimento dos estoques mundiais de beta-agalsidase (de 2009 até 2012), secundário a uma contaminação viral numa das fábricas da Genzyme®, muitos pacientes, em todo o mundo, tiveram de fazer a troca da beta-agalsidase pela alfa-agalsidase. Estes grupos de pacientes devidamente monitorizados forneceram dados relevantes sobre a possibilidade de equivalência clínica dos tratamentos e vários estudos foram publicados mostrando achados em grupos de pacientes que realizaram essa troca de tratamento de uma enzima para outra.

A primeira série publicada é de 2011 [29], em pacientes que participavam da '*Dutch Fabry Cohort*'. Foram incluídos 35 pacientes (17 homens) que faziam uso de beta-agalsidase e tiveram de fazer a troca para alfa-agalsidase. Os autores avaliaram a taxa de eventos clínicos (definidos por morte, AIT, AVC, arritmia grave com hospitalização/colocação de CDI ou MP, IC levando a hospitalização, IAM, ACTP, CRM ou progressão de insuficiência renal ao estágio V) do período de uso da beta-agalsidase e compararam com esta no período de uso da alfa-agalsidase. Foi usada a taxa de incidência de eventos por pessoa por ano. Como desfechos secundários foram avaliados: qualidade de vida (SF-36), dor (BPI), volume cardíaco/hipertrofia de VE, função renal e lysoGb3 plasmática. A média dos eventos clínicos nos dois períodos: uso de beta-agalsidase e uso de alfa-agalsidase não foi diferente (0,15 em ambos os períodos, $p=0,68$). Houve pequena mudança nos escores de qualidade de vida em mulheres, mas os valores para significância foram considerados limítrofes. Não houve diferença em nenhum dos outros parâmetros avaliados. Não existiu também diferença quanto aos efeitos adversos observados. Os autores também não encontraram correlação entre a ocorrência de eventos ou efeitos adversos com os níveis plasmáticos de lysoGb3. O tempo médio de seguimento dos pacientes no período de uso da alfa-agalsidase foi de 0,9 ano.

Estudo observacional [30] com 11 pacientes com DF (4 homens/7 mulheres), nos quais o tratamento foi trocado de beta-agalsidase (1mg/kg a cada 15 dias) para alfa-agalsidase



(0,2mg/kg a cada 15 dias). Os pacientes foram avaliados antes e depois da troca (tempo de seguimento mínimo de 36 meses, sendo este período de ao menos 24 meses antes e até 12 meses depois da alteração) para os seguintes desfechos: função renal (DCE), massa cardíaca/de VE (ecocardiografia), qualidade de vida (EuroQol), dor (BPI), tolerabilidade e segurança. Houve redução significativa na massa do VE em 6 e 12 meses após a troca (média entre 0-6 m: $58,06 \pm 15,65$ para $52,68 \pm 13,97$, $P = 0,0195$, e, 6-12 m para $51,59 \pm 15,57$ g/m².7, $P = 0,0137$). Na análise em separada por sexo, esses benefícios se mantiveram, porém, não houve significância entre os homens. Em relação aos demais desfechos avaliados, observou-se que os pacientes permaneceram estáveis durante os 12 meses após a troca. Houve um caso de reação alérgica, caracterizada pelo desenvolvimento de anticorpos anti alfa-agalsidase e eosinofilia (resolvidos após retorno ao tratamento com beta-agalsidase).

Em outro estudo [31] no qual se incluíram 10 pacientes (7 homens/3 mulheres), os dados foram coletados por ao menos 48 meses de uso de beta-agalsidase (1mg/kg a cada 15 dias) e 20 meses de alfa-agalsidase (0,2mg/kg a cada 15 dias), avaliando-se função renal, fração de ejeção e massa cardíaca (por ecocardiografia), qualidade de vida (SF 36), dor e segurança (efeitos adversos). Foram feitas avaliações prospectivas a cada 6 meses. Em 80% dos casos a massa cardíaca decresceu de forma significativa durante o uso da beta-agalsidase e manteve-se estável após a troca para a alfa. Em relação à fração de ejeção, função renal, qualidade de vida e escores de dor, não se observaram alterações significativas após a troca de enzimas. Os efeitos adversos relatados reduziram-se com a manutenção do uso e foram em sua maioria leves (como febre, prurido, *flush*, sonolências), não houve efeitos adversos graves.

Lin *et al* [32] avaliaram retrospectivamente nove pacientes masculinos (3 da forma 'clássica', 2 da forma 'renal' e 4 da forma 'cardíaca'). Estes foram acompanhados do momento que iniciaram o uso de beta-agalsidase até a troca para alfa-agalsidase e por, ao menos, um ano após esta. Doze meses após o momento da troca houve decréscimo na GL-3 plasmática em 5/9 pacientes e 66% dos pacientes tiveram redução na massa ventricular esquerda (por ecocardiograma). Todos os 9 pacientes se mantiveram estáveis em relação à função renal, proteinúria, filtração glomerular estimada e MSSI (*Mainz Severity Score Index*). Em termos de segurança 3 pacientes tiveram reações de hipersensibilidade (urticária, febre, prurido e dispneia) que não os impediram de receber posteriormente a enzima.

Weidermann *et al.* publicaram em 2014 [33] um estudo no qual compararam, em pacientes que faziam uso de beta-agalsidase por cerca de 1 ano, tratamentos em 3 modalidades: beta-agalsidase em dose normal, beta-agalsidase em uma dose reduzida (0,3-0,5mg/kg a cada 15 dias) e outro que fez a troca para alfa-agalsidase (38 indivíduos, dose 0,2mg/kg a cada 15 dias) - a alocação por grupo de tratamento não foi randômica. No total foram 105 pacientes, com uma idade média de 45,3 anos e com 59% de homens, o tempo de seguimento médio foi



de 1 ano. O grupo avaliado era heterogêneo havendo casos de doença renal ou cardíaca avançada, havia: 22,6% pacientes em diálise, 7,6% transplantados renais, 6,7% com AVC/AIT prévios e 61% apresentavam algum grau de fibrose em VE. Os desfechos acompanhados foram: eventos clínicos (morte, IAM, AVC/AIT, diálise ou transplante renal), alterações renais (função renal, albuminúria), alterações cardíacas (de ritmo e estruturais) e neurológicas (neuropatia dolorosa e alterações em biópsias de nervos periféricos). Foram também avaliados sintomas ligados à DF como crises dolorosas, neuropatia e sintomas gastrointestinais. As únicas diferenças observadas foram: aumento da microalbuminúria no grupo que trocou a forma da enzima de beta por alfa. Este último grupo, assim como o que usou doses reduzidas da beta-agalsidase, teve mais crises dolorosas e diarreia. Subsequentemente o mesmo grupo de pesquisa publicou um novo seguimento destes pacientes, agora após 2 anos [34]. Neste estudo foram seguidos por 2 anos 89 pacientes adultos que usavam beta-agalsidase na dose usual e após a escassez foram divididos, não aleatoriamente, em 3 tratamentos aplicados a cada 15 dias: beta-agalsidase na dose usual, 1mg/kg (24 pacientes), beta-agalsidase em dose reduzida de 0,3-0,5 mg/kg seguida de troca para alfa-agalsidase (28 pacientes) e outro que fez a troca direta para alfa-agalsidase 0,2mg/kg (37 pacientes). Os desfechos avaliados foram os mesmos do estudo anterior, descritos acima neste parágrafo, foram apenas acrescentadas maneiras diferentes de medir a função renal (usou-se três fórmulas diversas, que se baseiam na creatinina e na cistatina C séricas individualmente ou em combinação). As conclusões foram semelhantes ao estudo que avaliou 1 ano de seguimento: não houve diferenças em relação aos eventos clínicos entre os grupos, os grupos com redução da dose da forma beta e com troca para forma alfa tiveram mais episódios de dor no trato gastrointestinal. Em relação à função renal houve divergências conforme a estimativa usada: o grupo tratado com dose usual de beta-agalsidase manteve-se com função renal estável independente da estimativa usada, o grupo que usou esta enzima em dose reduzida com troca posterior para forma alfa apresentou decréscimo da função renal com qualquer das 3 estimativas empregadas e por fim o grupo que fez a troca para a alfa-agalsidase de início mostrou estabilidade na função renal, quando estimada com base na creatinina e mostrou decréscimo daquela quando usou-se cistatina C ou a combinação desta com a creatinina.

Goker-Alpan *et al* [35] acompanharam ao longo de 24 meses, dois grupos, pacientes tratados primariamente com alfa-agalsidase e pacientes que usavam beta-agalsidase e trocaram para alfa durante o período de escassez do medicamento. Analisando-se apenas o segundo grupo, composto por 71 indivíduos, com uma idade média de 36,6 anos e sendo 40 homens para 31 mulheres. O foco central foi a segurança, mas foram avaliadas a taxa de filtração glomerular estimada, aspectos ecocardiográficos do VE e níveis séricos de GL-3 e lysoGb3. Os autores encontraram uma taxa elevada de efeitos adversos classificados por eles como graves, o mais



comum foi pneumonia (4,3%), seguido de AVC (3,4%), anemia, ICC, náuseas, vômitos, AIT e perda de função renal (cada um na proporção de 2,6%). Porém ao se analisar os dados fornecidos parece ser muito difícil separar muitos destes chamados 'efeitos adversos' de eventos intrínsecos à evolução da DF (como AIT, AVC, insuficiência renal ou ICC), outro aspecto é que a análise de segurança não avaliou separadamente aqueles que já faziam TRE antes com outra enzima recombinante. Nos demais aspectos não houve diferenças significativas entre os períodos de uso de beta e alfa-agalsidase.

Na contramão de todos os trabalhos anteriormente descritos, também o grupo de Goker-Alpan *et al* [36] publicou uma coorte de quinze pacientes masculinos (14 da forma clássica da DF) mas que usavam alfa-agalsidase (dose 0,2mg/kg, a cada 15 dias) e a trocaram por beta-agalsidase (1mg/kg a cada 15 dias). Estes foram avaliados em 2, 4 e 6 meses após a troca, em relação aos níveis séricos de lysoGb3 e níveis séricos e urinários de GL-3. Nenhum desfecho clínico foi avaliado neste estudo. Como resultado houve uma redução significativa nos níveis de plasmáticos de lysoGb3 e GL-3, mas não houve modificação significativa em relação aos níveis urinários de GL-3. Não houve alteração entre os títulos de anticorpos (IgG) anti alfa ou beta-agalsidase.

No ano de 2017 foi publicada [37] uma série de 33 pacientes (23 homens) da América Latina que foram submetidos à troca da beta-agalsidase pela alfa-agalsidase, seguidos por 24 meses após a mudança das enzimas (idade média de $32,4 \pm 2,0$ anos). Foram avaliados parâmetros ecocardiográficos (medidas de septo IV e de VE), função renal, qualidade de vida, dor e escores de gravidade de doença, não tendo sido encontradas diferenças significativas em nenhum destes desfechos entre os períodos de uso das formas enzimáticas beta e alfa.

Em uma revisão sistemática seguida de metanálise publicada em 2017 [38] incluíram-se 9 estudos no total, dos quais 7 foram usados na metanálise. Para análise dos efeitos adversos se incluíram 5 estudos com um total de 150 pacientes, por meio dos quais se identificou uma taxa anual por pessoa de 0,04 eventos adversos e não se constatando diferença entre os períodos de uso das formas beta e alfa. Em relação à função renal foram compilados os dados de 147 pacientes dos 7 estudos incluídos na metanálise: nenhuma alteração significativa foi observada na taxa de filtração glomerular após a mudança. Por fim, para o desfecho massa ventricular esquerda (5 estudos com 123 pacientes no total) houve uma redução importante após a troca para a alfa-agalsidase com uma tendência à significância (diferença média -4,2; IC 95% -8,66 a -0,25). Entretanto, a interpretação deste achado não é de todo clara e não se pode atribuir esta melhora da hipertrofia do VE necessariamente à introdução da forma alfa, pois essa poderia se dever ao fato da observação final estar sendo realizada com mais tempo de uso de TRE.

A despeito de haver discussões sobre a intercambialidade das enzimas beta e alfa-



agalsidase, e da possibilidade de serem estas funcionalmente similares, a análise aprofundada da literatura clínica sobre este assunto indica que, no que tange aos benefícios do tratamento ou em relação aos aspectos de segurança relevantes (efeitos adversos graves), ambas as formas enzimáticas podem ser consideradas semelhantes. Para fins de análises futuras neste PTC essas serão assim vistas (nas doses recomendadas para cada uma).

5. POLÍTICA DE DOENÇAS RARAS E O TRATAMENTO DA DOENÇA DE FABRY

A TRE com alfa ou beta-agalsidase é a única opção de tratamento específico para a DF aprovada pela ANVISA. O elenco de terapias disponíveis pelo SUS contempla apenas algumas doenças genéticas ‘clássicas’ (raras) e seus tratamentos (que são em geral de alto custo), mas o acesso aos tratamentos específicos da maioria das doenças genéticas acaba se dando, de fato, através da judicialização [39,40,41]. Tem-se observado que ações judiciais se tornaram o meio corriqueiro de acesso a medicamentos de alto custo e que não fazem parte de listas nacionais.

Trabalho publicado em 2012 [41] avaliou 13 processos judiciais no estado do Rio Grande do Sul, relacionados à obtenção do tratamento da DF. Dentre os muitos pontos relevantes os autores identificaram que em dos casos havia 12/13 liminares favoráveis aos pedidos de medicamentos.

É importante ainda considerar o fato de que a literatura dispõe de evidências subsidiando o tratamento de inúmeras doenças raras. Uma avaliação técnica aprofundada e crítica pode contribuir muito na racionalização do uso de recursos tão preciosos, como os existentes para o investimento em saúde.

Por fim cabe considerar-se que portaria nº 199, de 2014 do MS instituiu no seu artigo 9 que “compete ao Ministério da saúde: (...) IV - estabelecer, por meio de PCDT, recomendações de cuidado para tratamento de doenças raras, levando em consideração a incorporação de tecnologias pela CONITEC, de maneira a qualificar o cuidado das pessoas com doenças raras;” e ainda no artigo 15 da mesma portaria diz-se que: “Compete ao Serviço de Atenção Especializada em Doenças Raras e ao Serviço de Referência em Doenças Raras: (...) V - garantir a integralidade do cuidado às pessoas com doenças raras(...)” [42].

5.1. INDICAÇÃO

Os medicamentos em questão foram estudados como TRE em pacientes com DF, conforme versam as bulas dos dois medicamentos registradas na ANVISA.



6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

6.1. ESTRATÉGIAS DAS BUSCAS NA LITERATURA

Este relatório foi elaborado com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança das enzimas beta-agalsidase e alfa-agalsidase no tratamento da DF. A fim de guiar a elaboração desse PTC foi realizada busca na literatura sobre intervenções terapêuticas baseadas em evidências definidas pela pergunta PICO descrita no quadro 3 (abaixo).

Quadro 3: Pergunta PICO (TRE na DF)

População	Pacientes com doença de Fabry
Intervenção	Tratamento farmacológico específico com alfa-agalsidase ou beta-agalsidase
Comparação	Placebo ou alfa-agalsidase/beta-agalsidase entre si (ou doses diversas de enzima recombinante)
Desfechos	De maior relevância: mortalidade e sobrevida, nefropatia terminal (hemodiálise ou transplante renal) e nefropatia significativa (definida por perda de $\geq 30\%$ de função renal, quantificada pela variação da creatinina sérica ou pela taxa de filtração glomerular inferida pela DCE), eventos cerebrovasculares (AVC/AIT) e coronarianos (IAM e SCA), cardiopatia (definida como hipertrofia de câmaras esquerdas/VE no ecocárdio ou RNM, comprometimento da capacidade funcional por NYHA/teste 6min), dor neuropática, qualidade de vida (MIF, EuroQol, SF-16) e efeitos adversos graves (óbito ou incapacitação permanente). De menor relevância: depressão, ansiedade, sintomas gastrointestinais (em crianças) e demais efeitos adversos.
Tipos de estudos	ECR, revisões sistemáticas (seguidas de metanálise ou estudos de custo-efetividade). Obs- Se < 5 estudos preenchendo critérios acima identificados, incluir estudos com menor poder: ECRs abertos, EC não-randomizados (quasi-experimento), séries de casos contemporâneas (prospectivas) — desde que a amostra >5 pacientes.

A partir desses elementos definiu-se a pergunta de interesse como: **o uso da TRE com alfa-agalsidase ou beta-agalsidase em pacientes com DF é efetivo e seguro na melhora clínica e da qualidade de vida destes pacientes?**

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Medline- via PubMed, Embase, Lilacs, Cochrane library e CRD Database. As estratégias de busca empregadas estão discriminadas no quadro 4. A data final das buscas foi 08 de agosto de 2017. Na base de dados Medline/Pubmed: utilizando-se os termos "Fabry Disease"[Mesh] AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Enzyme Replacement Therapy"[Mesh] OR "agalsidase beta" OR "agalsidase alfa" OR



“Agalsidase”) e utilizando os filtros ‘Systematic Reviews’, ‘Randomized Controlled Trial’, ‘Meta-Analysis’, ‘Clinical Trial’, ‘Review’ e ‘Humans’”.

No Embase, por sua vez, usou-se 'fabry disease' AND ('drug therapy' OR 'enzyme replacement') AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta-analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND 'human'/de.

No CRD os termos utilizados foram: ‘ (fabry disease) AND (treatment) ’.

O principal critério de inclusão dos estudos, previamente estabelecido, foi que deveriam se tratar de ensaios clínicos randomizados (ECR) nos quais a TRE fosse utilizada para o tratamento da DF. Em seguida, caso fossem identificados menos de cinco estudos preenchendo este critério anterior, seriam incluídos estudos com menor poder, sequencialmente: ECRs abertos, EC não-randomizados (quasi-experimento), séries de casos contemporâneas (prospectivas), desde que a amostra de pacientes fosse superior a cinco. Seriam prontamente excluídos estudos *in-vitro* ou em modelos animais, revisões não-sistemáticas, ‘guidelines’, recomendações de especialistas ou estudos com delineamento diverso daquele previsto nos critérios de inclusão.

Foram definidos *a priori* sete desfechos como sendo de relevância para este PTC. A definição destes desfechos e dos critérios de relevância foi feita em reunião envolvendo especialistas da área e representantes de associação de pacientes. Os considerados de MAIOR relevância foram:

- a) Mortalidade e sobrevida;
- b) Eventos cerebrovasculares (AVC ou AIT) e eventos cardíacos-coronarianos (IAM, SCA e arritmia grave);
- c) Cardiopatia: cardiopatia hipertrófica (definida como aumento de massa/hipertrofia de câmaras esquerdas ou de ventrículo esquerdo/VE) e comprometimento da capacidade funcional (avaliada pela NYHA ou teste de caminhada de 6min);
- d) Doença renal terminal (caracterizada por hemodiálise ou transplante renal) e evento renal (hemodiálise, transplante ou perda de 33% ou mais da função renal);
- e) Nefropatia/alteração da função renal (função renal quantificada pela variação da creatinina sérica ou pela taxa de filtração glomerular inferida pela DCE);
- f) Dor (avaliada por BPI ou MQOL);
- g) Qualidade de vida (avaliada por MIF, EuroQol ou SF-36);
- h) Efeitos adversos graves (óbito ou incapacidade permanente).

Foram ainda considerados, desfechos de menor relevância: depressão, ansiedade, sintomas gastrointestinais (em crianças) e demais efeitos adversos (ex.: anticorpos Anti-GAL).

Os desfechos considerados como de maior relevância tiveram a qualidade de evidência



sistematicamente avaliada de acordo com o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) [43]. Os demais desfechos não foram avaliados de acordo com os critérios GRADE, mas foram considerados para a elaboração do PTC quando apresentavam dados que permitissem comparação entre pelo menos dois estudos envolvendo populações diferentes. Todos os artigos foram revisados e os identificados como sendo de relevância para a elaboração deste PTC foram incluídos no texto. A qualidade metodológica da evidência para cada desfecho foi avaliada.



Quadro 4: Buscas sobre intervenções terapêuticas (TRE na DF) – ECR, revisões sistemáticas e metanálises

Base	Estratégia	Artigos localizados (n)	Selecionados
Medline (via PubMed)	"Fabry Disease"[Mesh] AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Enzyme Replacement Therapy"[Mesh] OR "agalsidase beta" OR "agalsidase alfa OR "agalsidase") Filtros: 'Systematic Reviews', 'Randomized Controlled Trial', 'Meta-Analysis', 'Clinical Trial', 'Review' e 'Humans'.	187	Incluídos 13 ECRs, 5 revisões sistemáticas- sendo 1c/estudo de custo-efetividade e 3 c/metanálise. Motivo das exclusões: 169 ensaios pré-clínicos, com enfoque ou delineamentos diversos daqueles de interesse.
Embase	'fabry disease' AND ('drug therapy' OR 'enzyme replacement') AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta-analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND 'human'/de	156	Incluídos 14 ECRs, 5 revisões sistemáticas, sendo 1c/estudo de custo-efetividade e 3 revisões c/metanálise. Motivo das exclusões: de 1 ECR havia dados incompletos (resumo de congresso). 1374 ensaios pré-clínicos, com enfoque ou delineamentos diversos daqueles de interesse.
Cochrane Library	Fabry disease in Title, Abstract, Keywords	3	Os 3 estudos são versões de uma mesma revisão sistemática que foi atualizada (2010, 2013 e 2016=incluído).
LILACS	(fabry disease) AND (treatment)	28	Incluídos = 0 Motivo das exclusões: 26 ensaios pré-clínicos, com enfoque ou delineamentos diversos daqueles de interesse. Dois estudos não tratavam da doença de Fabry.
CRD	(fabry disease) AND (treatment)	10	Incluídos = 4 Motivo das exclusões: 6 delineamentos ou enfoques diversos daqueles de interesse.

Notas: Das referências encontradas 96 são comuns entre as bases de dados Medline e Embase. Destas, três são também comuns com a Cochrane Database. Todas as referências registradas no CRD, inclusive os 4 títulos incluídos eram comuns a outras bases de dados (3 em comum com PubMed+ Embase e 1 comum a PubMed+ Embase + Cochrane library). O LILACS não teve referências em comum com as demais bases e nem artigos incluídos na análise. O número final de incluídos foi 14 ECRs e 5 revisões sistemáticas, sendo 3 c/metanálises e 1 c/estudo de custo-efetividade.



7. RESULTADOS DAS BUSCAS

O fluxograma de busca é apresentado na Figura 1, as principais características dos ensaios clínicos randomizados incluídos estão na Tabela 1, a síntese das revisões sistemáticas e metanálises avaliadas na Tabela 2, a análise da qualidade da evidência para os desfechos mais relevantes (GRADE) nas Tabelas 3 e 4.

Foram encontrados 384 artigos no total (somando-se as bases pesquisadas), após a fase de exclusão de dados duplicados restaram 276 artigos, destes foram excluídos inicialmente ensaios pré-clínicos ou que tratavam de outras patologias. Assim de 239 trabalhos publicados foram avaliados os resumos e/ou artigos completos. Ao final, foram incluídos para uma análise aprofundada 19 artigos, sendo 14 ECRs e 5 revisões sistemáticas- 3 delas com metanálise e 1 com estudo de custo-efetividade associado.

7.1. ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

O primeiro dos ECR selecionados foi publicado em 2001 [23], com 58 pacientes, divididos em 2 grupos de 29. Este avaliou o uso da beta-agalsidase numa dose de 1mg/kg a cada 15 dias *versus* placebo, por 20 semanas (subsequentemente todos os 58 pacientes passaram a utilizar a medicação por um período de seguimento de 6 meses). O desfecho primário foi a porcentagem daqueles que obtiveram redução (completa ou quase-completa) dos depósitos de GL-3 do endotélio microvascular renal, avaliado através de biópsia. Como resultado, 20/29 dos que usaram a enzima recombinante (69%) tiveram melhora dos depósitos *versus* 0/29 no grupo placebo, uma diferença significativa ($P < 0,001$). Os pacientes tratados com beta-agalsidase apresentaram também redução nos depósitos de GL-3 do endotélio da pele e do coração, diferença significativa em relação ao placebo em ambas as situações ($p < 0,001$). Os níveis plasmáticos de GL-3 se correlacionaram com os depósitos. Após 6 meses de tratamento 57/58 pacientes obtiveram redução (completa ou 'quase-completa') dos depósitos de GL-3 do endotélio microvascular renal.

No mesmo ano de 2001 publicou-se também o primeiro ensaio duplo-cego sobre o uso da alfa-agalsidase, controlado com placebo pelo grupo de Schiffmann e colaboradores [24]. Foram incluídos 26 homens hemizigotos com o diagnóstico de DF, randomizados para receber alfa-agalsidase 0,2mg/kg (14 pacientes) ou placebo (12 pacientes), a cada 15 dias, totalizando 24 semanas de tratamento (12 doses totais). O desfecho principal escolhido foi a intensidade da dor neuropática, no seu momento mais intenso sem o uso de analgésicos, medida através da escala BPI (*Brief Pain Inventory Scale*). Foram também avaliados desfechos relacionados aos rins: taxa de filtração glomerular/TFG (avaliada pela depuração de inulina e de creatinina endógena) e avaliação da anatomopatologia renal através do exame de biópsia renal (no início e ao final do



tempo de seguimento). Por fim, avaliaram-se alterações no intervalo QRS, peso corporal e níveis plasmáticos de GL-3. Como resultados os autores encontraram uma redução significativa na dor neuropática no grupo tratado e uma melhora, também significativa, nos aspectos da qualidade de vida relacionados à dor. Em relação à anatomopatologia renal observou-se nos que usaram TRE um decréscimo no espessamento mesangial de 12,5% *versus* um aumento de 16,5% no grupo placebo, uma diferença significativa ($P=0,01$). Houve diferença não significativa no decréscimo de inulina entre os grupos sendo de 6,2 mL/min no grupo alfa-agalsidase *vs* 19,5 mL/min no placebo. Já em relação à DCE, dentro de cada um dos dois grupos (tratado e placebo) houve piora em relação aos valores basais, mas ao se comparar um grupo com o outro (análise do tipo ANCOVA), a magnitude desta 'piora' foi significativamente diferente entre os dois ($P=0,02$) sendo mais pronunciada no grupo placebo. No grupo alfa-agalsidase houve ainda um decréscimo de 50% nos níveis de GL-3 sérico, redução nas alterações do QRS (diferença significativa, $P=0,047$) e aumento do peso corporal ($p=0,02$).

O grupo de pacientes já avaliado por Schiffmann *et al.* em 2001 [24] foi analisado em dois outros estudos [45,46] focados em aspectos neurovasculares. Ambos avaliaram o fluxo sanguíneo cerebral. O primeiro o avaliou através de PET *scan* e encontrou redução no fluxo sanguíneo cerebral regional em repouso naqueles tratados, em comparação com o grupo placebo. No segundo trabalho, por sua vez, se avaliou o fluxo sanguíneo cerebral em resposta a estímulos visuais e vasoreatividade cerebral em resposta ao uso de acetazolamida. Em ambos ensaios clínicos a conclusão dos autores foi que a TRE atenuava as diferenças observadas entre os pacientes com Fabry (que têm vasoreatividade prolongada) e os controles saudáveis. Mas o significado clínico destes achados seria incerto.

Em 2006 o mesmo autor, utilizando-se de dados deste mesmo grupo de pacientes que após o período do ECR manteve-se em sua totalidade em tratamento ativo com alfa-agalsidase por mais 12 meses, publicou estudo no qual avaliou [44] medidas de densidade das fibras nervosas intradérmicas como forma de quantificar a lesão nestas fibras decorrentes da DF (nesta doença ocorre uma redução na densidade linear destas fibras). Foram feitas aferições basais e após 6 e 18 meses de TRE. Os autores não encontraram sinais de melhora nos pacientes como um todo (houve em geral uma acentuação na perda da densidade linear das fibras) e nem observaram diferenças entre os grupos inicialmente classificados como 'tratado' ou 'placebo'.



Deste mesmo grupo de pacientes originaram-se os casos analisados para os aspectos cardíacos e registrados no trabalho de Hughes *et al.*, de 2008 [47]. Avaliaram-se aspectos funcionais (fração de ejeção) e morfológicos (massa ventricular esquerda) de 15 pacientes com DF que participaram inicialmente do ECR de 2001 [24] e que posteriormente mantiveram-se em uso de alfa-agalsidase por 6 meses. Foi também avaliada a quantidade de depósitos de GL-3 no miocárdio. Encontrou-se diferença estatisticamente significativa, após 6 meses de intervenção, entre o grupo que utilizou TRE e o grupo placebo, em termos de massa ventricular esquerda vista à RNM— redução em média de 11,5 g no grupo TRE enquanto o grupo placebo teve um aumento médio de 21,8 g. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo não diferiu estatisticamente entre os grupos. Por fim houve diferença significativa entre os grupos ($P=0,042$) em relação à quantidade de GL-3 no miocárdio, tendo havido uma redução de cerca de 20% nos tratados contra um aumento médio de 10% no grupo placebo.

Dois estudos com pacientes que usaram beta-agalsidase em ECR foram publicados por Thurnberg *et al* [48,49]. Nestes dois trabalhos foram avaliados aspectos anatomopatológicos renais e dermatológicos do mesmo grupo de pacientes que participou do primeiro ensaio randomizado com beta-agalsidase publicado em 2001 [23]. No primeiro deles [48] os autores encontraram redução nos depósitos de GL-3 no endotélio peritubular, glomerular, arterial e do músculo liso vascular. Houve ainda redução nas células mesangiais e intersticiais; e uma menor alteração nos podócitos e células do túbulo distal. Não houve qualquer diferença na matriz mesangial. O segundo deles [49] mostrou, através de biópsia de pele seriadas ao longo de 3 anos, que a enzima recombinante foi capaz de eliminar por completo o GL-3 no endotélio capilar e vascular da derme em todos os tratados ($P<0,01$). Já o resultado obtido em outros locais foi apenas parcial (em torno de 30% em cada um deles).

Em 2006, Bierer *et al* [50] avaliaram os resultados do teste de exercício cardiopulmonar em pacientes que receberam TRE. Os grupos eram formados por dois pacientes que receberam placebo e quatro recebendo beta-agalsidase na dose padrão (1mg/kg, a cada 15 dias). Não houve diferença significativa entre os grupos nos parâmetros avaliados: consumo de oxigênio no pico de exercício, volume sistólico estimado e pressão diastólica. Segundo os autores, a amostra analisada foi muito pequena.

Estudo de 2007 [51] consistiu num ensaio clínico randomizado, controlado, com 82 pacientes, no qual se comparou 1mg/kg de beta-agalsidase a cada 15 dias com placebo, durante um tempo médio de seguimento de 18,5 meses. Nesse o número de eventos renais (aumento de 33% na creatinina em duas medidas consecutivas, doença renal terminal caracterizada como necessidade de diálise ou transplante) após 35 meses de intervenção não diferiu entre TRE e placebo ($P= 0,18$), além disso, os autores relataram que a creatinina sérica média, a TFG



estimada e a proteinúria não se modificaram nos grupos placebo e tratamento ativo em relação ao basal; não tendo havido também diferença significativa ao se comparar os dois grupos entre si ao final do período. Este estudo de Banikazemi incluiu pacientes com doença renal leve a moderada, e avaliou também um desfecho clínico 'composto' (incluindo eventos renais, cardíacos ou cerebrovasculares). A análise por intenção de tratar ('*intention to treat*'), com ajuste para a proteinúria basal, demonstrou não haver diferença do grupo que utilizou beta-agalsidase em relação ao placebo no desfecho tempo até o primeiro evento clínico (HR 0,47; P=0,06). Quando a avaliação foi realizada por protocolo nos pacientes aderentes ao tratamento, excluindo quatro indivíduos de cada grupo, houve discreto benefício da beta-agalsidase em relação ao placebo (HR 0,39; p= 0,034). Ao serem realizadas análises por subgrupo, os autores observaram uma magnitude de efeito da beta-agalsidase maior nos pacientes com doença renal branda (definidos como TFG>55mg/ml, ou creatinina \leq 1,5 ml/dl). Aqueles com TFG estimada > 55mL/min tiveram uma HR de 0,19 (P= 0,025) quando comparados com aqueles com TFG \leq 55mg/ml (HR 0,85; P=0,75). O mesmo foi observado com os pacientes cujos valores basais de creatinina sérica \leq 1,5 mg/dl (HR 0,25; P= 0,034) se comparados àqueles com creatinina sérica basal >1,5mg/dl (HR 0,80; P= 0,66). Estes achados sugerem a possibilidade de que a TRE pode trazer benefícios àqueles pacientes com disfunção renal leve ou inicial.

Vedder *et al* publicaram em 2007 estudo [27] comparando beta- agalsidase com alfa-agalsidase, ambas em doses de 0,2mg/kg a cada 15 dias. Neste, dezoito pacientes receberam a alfa e 16 a beta, num seguimento de 24 meses. O desfecho primário escolhido foi hipertrofia cardíaca de VE (na ecocardiografia). Secundariamente foram avaliados: taxa de filtração glomerular, proteinúria, dor (escala BPI), GL-3 plasmática e urinária, e ainda a formação de anticorpos anti- α -Gal. Em relação à hipertrofia cardíaca não houve redução dos valores basais ou entre os grupos, mas quando se excluíram pacientes com TFG < 60mg/mL, ao se analisarem todos os pacientes tratados (os 2 grupos de enzimas juntos) ao final do estudo houve redução significativa da hipertrofia após o uso da TRE. Já para os desfechos secundários não houve diferença significativa em relação aos valores basais ou entre os grupos de tratamento e nem diferenças quanto ao número de falhas no tratamento.

No ano seguinte a mesma autora [28] publicou um estudo comparando 3 grupos de tratamento de reposição enzimática: alfa-agalsidase 0,2mg/kg (18 pacientes), beta-agalsidase 0,2mg (13 pacientes) e beta-agalsidase 1mg/kg (21 pacientes), todos os indivíduos recebiam a medicação a cada 15 dias. Dos 31 pacientes que estavam recebendo doses de 0,2mg/kg, vinte



e nove tinham já participado do estudo do mesmo grupo publicado no ano anterior e que é descrito no parágrafo acima. O desfecho primário foi a formação de anticorpos anti- α -Gal, os secundários: GL-3 plasmático e urinário, taxa de filtração glomerular e massa do VE (e a relação destes com os anticorpos). O grupo que usou uma dose de 1mg/kg, como um todo, teve redução na massa ventricular em relação ao estado basal, já ao se compararem as duas diferentes doses, os grupos somente apresentaram diferenças em relação à massa do VE quando analisou-se o subgrupo positivo para anticorpos. Os autores sugerem assim uma correlação entre a dose da enzima e proporção na redução da massa do VE. Houve produção de anticorpos nos 3 braços de tratamento e não houve relação entre variação da função renal e tratamento.

Em 2013, Hughes *et al* [52] publicaram um ECR com 3 grupos tratados com alfa-agalsidase em doses diversas: 0,2mg/kg a cada 15 dias, 0,1 mg/kg a cada 15 dias e 0,2mg/kg a cada 7 dias. Neste estudo participaram 6 pacientes por grupo e estes foram submetidos a *cross-over* a cada 4 semanas, para um tempo de seguimento total foi de 12 semanas. O desfecho principal foi a qualidade de vida (aspectos de saúde aferidos pelo EQ-5D), secundariamente dor (medida pelo questionário BPI), GL3 urinário e plasmático e volume do suor excretado foram avaliados. Nenhum dos desfechos avaliados mostrou-se alterado pelo tratamento aplicado (nem em relação ao basal e nem ao se compararem os 3 grupos).

O mais recente dos ensaios publicados é de 2015 [53], neste também foram avaliadas 3 doses diferentes da alfa-agalsidase: 0,2mg/kg a cada 15 dias, 0,2mg/kg a cada 7 dias e 0,4mg/kg a cada 7 dias. Os 44 pacientes, todos já com hipertrofia ventricular esquerda foram seguidos por cerca de 1 ano (53 semanas). O desfecho primário foi redução na massa do VE (medida por ecocardiografia) e os secundários foram: teste de caminhada de 6 minutos, questionário Minnessota para insuficiência cardíaca, taxa de filtração glomerular estimada (por DCE), proteinúria, albuminúria e níveis de GL-3 no plasma. Ao final do seguimento não houve diferença estatisticamente significativa para nenhum dos desfechos avaliados quer em relação ao estado basal ou ao se compararem os grupos entre si.

7.2. REVISÕES SISTEMÁTICAS, METANÁLISES E ESTUDOS DE CUSTO-EFETIVIDADE

Em 2009 foi publicada uma RS [54] em que se incluíram 9 ECRs e 31 ensaios não controlados ou coortes, num total de 311 pacientes. Os desfechos foram níveis de GL-3 plasmática, deposição desta em tecidos e eventos clínicos. Não tendo ocorrido diferença significativa nos desfechos avaliados entre aqueles tratados ou não, com TRE, ainda assim os autores afirmaram que o uso de enzima recombinante numa dose de 1 mg/kg 'mostraria resultados mais robustos' que os de dose de 0,2 mg/kg.



Metanálise de Alegria *et al*, publicada em 2012, [55] em que se incluíram dez ECRs, destes, cinco com alfa-agalsidase (0,2mg/kg a cada 15 dias) e cinco com beta-agalsidase (1mg/kg a cada 15 dias), todos tendo um grupo comparador placebo. O número total de pacientes incluídos nestes estudos foi 187 (41 com alfa-agalsidase e 146 com beta-agalsidase). Os achados principais dos autores em relação ao uso da TRE na DF foram: melhora na dor neuropática, na hipertrofia do VE e nos níveis de GL-3. Não foram encontradas, por sua vez, associações definidas entre o uso da TRE e melhora da função renal, proteinúria, alterações na citoarquitetura renal, performance cardiopulmonar ou pressão diastólica. Os trabalhos avaliados eram, ainda, muito heterogêneos e na maioria focados em desfechos substitutos.

Em 2014 publicou-se revisão sistemática com metanálise de 6 estudos clínicos (nenhum ECR) num total de 281 pacientes [56]. Em relação à hipertrofia de câmaras esquerdas, em mulheres, a TRE reduziu ou estabilizou a hipertrofia VE, por sua vez, em homens não houve alteração significativa desse parâmetro. Para os demais aspectos avaliados não houve qualquer efeito significativo oriundo do tratamento.

Na metanálise da Cochrane, de El Dib *et al*, em versão mais recente de 2016 [57] (com publicações anteriores de 2010 e 2013 [58,59]), foram incluídos 9 estudos e 351 pacientes. Na análise os autores não consideraram as duas formas de enzimas recombinantes clinicamente semelhantes e fizeram avaliações por desfecho em separado para alfa e beta-agalsidase. Dois estudos incluídos compararam a alfa-agalsidase ao placebo. Um destes relatou desfechos dor e qualidade de vida relacionada à dor, este mostrou uma melhora para os participantes que receberam tratamento durante o período de observação de seis meses. A morte não foi um desfecho de interesse em nenhum dos dois estudos. Por sua vez, três estudos incluídos compararam beta-agalsidase ao placebo. Não houve diferenças encontradas entre uso ou não desta e a frequência do desfecho morte, nenhum dos 3 estudos relatou resultados sobre a dor. Apenas dois estudos incluídos por El Dib compararam alfa-agalsidase com beta-agalsidase. Um deles não mostrou diferença significativa para eventos adversos. Adicionalmente como conclusão os autores não encontraram evidências que identifiquem superioridade de alguma das formas de enzimas recombinantes, alfa ou beta, entre si. No que diz respeito à segurança, os eventos adversos mais frequentes em geral, foram as reações infusionais, significativamente mais comuns com o uso de beta-agalsidase, em comparação com o placebo.

Foi encontrada uma revisão sistemática seguida de estudo de custo-efetividade sobre a reposição enzimática na doença de Fabry [60]. Neste os autores utilizaram os dados da RS empreendida para construir um modelo dinâmico de decisão que levou em conta o impacto econômico associado aos principais eventos clínicos possíveis na doença de Fabry, utilizando-se de pressupostos que favoreciam os efeitos da TRE (assumiram no modelo que a TRE permitiria ao



paciente saúde plena e expectativa de vida normal). Ainda assim o modelo não se mostrou custo-efetivo, e os resultados obtidos indicaram que o custo de 1 mg de beta-agalsidase teria de ser reduzido de £ 65,1 (custo em real à época do estudo, 270 reais/ 1 mg) para £ 9 (R\$ 37,33) a fim de ser obtida uma razão considerada aceitável de custo-efetividade de £ 30.000 por QALY.

7.3. SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS POR DESFECHO

7.3.1. MORTE E SOBREVIDA

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à ocorrência de morte na comparação com placebo após 35 meses de TRE, num estudo que utilizou 1mg/kg quinzenalmente [51]. Reportada a ocorrência de uma morte no grupo TRE (n= 51 pacientes) e nenhuma no grupo placebo (n=31).

A sobrevida não foi analisada em nenhum dos artigos aqui incluídos.

7.3.2. EVENTOS CLÍNICOS COMBINADOS

Em trabalho de 2007 [51], comparou-se placebo à TRE na dose de 1mg/kg, numa população com doença de Fabry e doença renal leve a moderada, avaliando como desfechos clínicos: eventos renais, cardíacos ou cerebrovasculares (definidos respectivamente como perda de 33% da função renal em relação ao basal, transplante renal ou início de diálise, infarto, síndrome coronarianas aguda, AVC e AIT). Não houve redução na incidência individual ou combinada dos eventos clínicos estudados quando se compararam os dois grupos, tratados ou não com TRE (HR para desfecho combinado 0,47 [IC 0,21 a 1,0]; p=0,06). Quando a avaliação foi realizada apenas em pacientes aderentes ao tratamento (excluídos quatro indivíduos de cada grupo) houve benefício da TRE em relação ao placebo (HR=0,39 [IC 0,16 a 0,93]; p=0, 034). Ao serem realizadas análises por subgrupo comparando-se aqueles com doença renal leve, moderada e grave, a magnitude do efeito foi maior nos pacientes com doença renal leve, sugerindo que a TRE possa ser benéfica a pacientes com disfunção inicial.

7.3.3. EVENTOS CEREBROVASCULARES e EVENTOS CARDÍACOS-CORONARIANOS.

No único ECR em que se avaliaram eventos cerebrovasculares [51] não houve redução estatisticamente significativa de eventos, quando comparados o uso de 1mg/kg da enzima recombinante beta-agalsidase e o uso de placebo. Nenhum estudo com doses menores (0,4-



0,2mg/kg) relata este desfecho.

Quanto a eventos cardiovasculares/coronarianos, Banikazemi *et.al.* [51] não encontraram diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu 1mg/kg quinzenalmente comparado ao placebo.

7.3.4. CARDIOPATIA

Bierer *et al.* [50] avaliaram a eficácia da TRE através do teste de exercício cardiopulmonar, comparando dois pacientes que receberam placebo a quatro outros recebendo a enzima recombinante beta-agalsidase na dose de 1mg/kg. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos parâmetros avaliados (utilização de oxigênio no pico máximo do exercício, frequência cardíaca de reserva, média de oxigênio de pulso no pico do exercício, volume sistólico estimado, pressão sanguínea diastólica).

Vedder *et al.* [27] avaliaram alfa-agalsidase 0,2mg/kg e beta-agalsidase em doses de 0,2mg/kg e 1mg/kg, tendo como desfecho principal a hipertrofia cardíaca. A análise dos grupos entre si e em relação aos valores basais não demonstrou alteração significativa. Porém quando os autores avaliaram apenas o subgrupo de pacientes com TFG ≥ 60 mL/min, observaram redução da hipertrofia cardíaca.

O mesmo grupo de Vedder [28] publicou no ano seguinte um estudo no qual a medida da massa do VE estava entre os desfechos secundários e não encontrou alterações nos grupos tratados se comparados entre si, porém o grupo que recebeu beta-agalsidase 1mg/kg apresentou uma redução significativa na massa do VE quando comparado com os valores basais dos participantes do mesmo grupo: tanto entre os que não tinham anticorpos para agalsidase (8 casos) quanto aqueles que tinham (6 casos). A redução média da massa do VE foi respectivamente de 65 g (234-19 g; $p=0,036$) e 77 g (175- 12 g; $p=0,028$).

Hughes *et al.*[47], em 2008, avaliaram parâmetros cardíacos por ecocardiografia e ressonância magnética (RNM) encontrando diferença estatisticamente significativa, após 6 meses de intervenção, entre o grupo que utilizou TRE com alfa-agalsidase na dose de 0,2mg/kg e o grupo placebo apenas na massa do VE por RNM. Na aferição por RNM observou-se redução média na massa do VE de 11,5g no grupo TRE ($n=8$) e aumento de 21,8 g no grupo placebo ($n=6$). Tal parâmetro não foi estatisticamente diferente entre os grupos quando avaliado por ecocardiografia, com redução média ($\pm DP$) de 20,4 g ($\pm 27,2$) no grupo intervenção ($n=8$) e aumento de 21,5g ($\pm 20,4$) no grupo placebo ($n=7$). A fração de ejeção (%) do ventrículo esquerdo também não diferiu estatisticamente entre os grupos.



No mais recente trabalho publicado [53] se avaliaram 3 doses diferentes de alfa-agalsidase em pacientes com hipertrofia de ventrículo esquerdo, relatando-se a redução na massa do VE (por ecocardiografia) como desfecho principal. Os desfechos secundários cardíacos foram: teste de caminhada de 6 minutos e sintomas de IC. O tempo de seguimento foi de 53 semanas. Os autores não encontraram diferenças para nenhum destes desfechos quer em relação ao estado basal dos pacientes ou comparando-se os grupos entre si.

Na revisão sistemática de Rombach e coautores, em que se incluíram 6 ensaios (281 pacientes), nenhum deles ECR [56], concluiu-se que a hipertrofia de VE em mulheres tratadas com a TRE foi reduzida ou estabilizada. Em homens tratados, porém não houve alteração significativa da massa ventricular esquerda.

Na metanálise de Alegria *et al* [55] em que se incluíram os ECRs mencionados neste tópico (nos parágrafos acima), exceto pelo de Golan *et al* [53], concluiu-se que a TRE teria efeito benéfico sobre a hipertrofia de câmaras esquerdas.

7.3.5. EVENTOS RENAIIS

O estudo de Banikazemi *et al* [51] usou ainda uma definição de evento renal que correspondeu a aumento de 33% no nível de creatinina sérica ou; doença renal em estágio final (diálise ou transplante). Neste não houve diferença entre os pacientes tratados com TRE e os com placebo em relação a este desfecho.

7.3.6. NEFROPATIA/ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

Em relação ao efeito da TRE com alfa-agalsidase na função renal, Schiffmann *et al* de 2001 [24] avaliaram a depuração de inulina e de creatinina (como estimativas da TFG) e não encontraram diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo.

O estudo de Banikazemi *et al* [51] embora não apresente os valores absolutos relata que a creatinina sérica média, a TFG estimada e a proteinúria não se modificaram nos grupos em relação ao basal nem na comparação entre ambos ao final do período estudado.

O número de eventos renais após 35 meses de intervenção não diferiu entre TRE (beta-agalsidase) com 1mg/kg e placebo (HR 0,49 [IC 0,17–1,4] p= 0,18); além disso – embora não apresente os valores absolutos, Banikazemi *et al*. [51] relatam que a creatinina sérica média, a TFG estimada e a proteinúria não se modificaram nos grupos em relação ao basal nem na comparação entre ambos ao final do período estudado.

Também não houve benefício do uso da enzima recombinante a 0,2mg/kg, cuja eficácia na função renal foi avaliada através de desfechos substitutos: TFG estimada através da depuração renal da creatinina e da inulina. Após seis meses de tratamento, a diferença entre as



médias da depuração da creatinina ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) entre o grupo intervenção ($n=13$) e placebo ($n=11$) foi 10,3 [$p= 0,431$; IC 95% -16.33 a 36.93] e da depuração da inulina ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) -0,5 [$p=0,963$; IC 95% -22,57 a 21,57].

Vedder *et al.* 2008 [28] avaliaram a função renal, como desfecho secundário e não encontraram diferenças entre os grupos tratados entre si e nem destes com seus valores basais.

No mais recente ECR encontrado na busca da literatura, Golan *et al* [53] avaliaram a taxa de filtração glomerular após 53 semanas de tratamento com 3 diferentes doses de alfa-galsidase. Não houve melhora da função renal e nem diferença entre os grupos tratados.

7.3.7. DOR (NEUROPÁTICA)

Agrupando aqui as chamadas acroparestesias, crises de Fabry e outras dores neuropáticas em geral (as manifestações dolorosas mais frequentes nestes pacientes). Em 2001, Eng *et al* 2001 [23] avaliaram (como desfecho secundário) a dor medida pelo MQOL, porém não encontrou diferença significativa entre os grupos tratado e placebo.

Também naquele ano, Schiffmann *et al* [24] avaliaram como desfecho principal o resultado do uso da enzima recombinante por 6 meses na dor destes pacientes (medida pela BPI), tendo encontrado uma significativa redução da mesma entre aqueles tratados com TRE em relação ao placebo.

A dor, aferida através da BPI, foi também avaliada em mais dois estudos [27,47] que contavam respectivamente com 15 e 52 pacientes. Em nenhum dos dois encontrou-se diferenças advindas do tratamento de reposição.

As metanálises de Alegria e de El Dib, nas quais se incluíram os artigos acima analisados, também tiveram por conclusão que a TRE se associaria à melhora na dor neuropática.

7.3.8. QUALIDADE DE VIDA

O primeiro ECR publicado sobre TRE na DF, em 2001 [23] teve como desfecho secundário a qualidade de vida, aferida pelo questionário SF-36. Neste não foram encontradas diferenças entre os tratados ativamente ou não. No mesmo ano, no entanto, Schiffmann *et al* [24] avaliaram a qualidade de vida relacionada à dor (desfecho secundário) e encontraram diferença significativa. Os demais estudos analisados não avaliaram, por sua vez, este desfecho.



7.3.9. SEGURANÇA/EFEITOS ADVERSOS

As infusões de alfa ou beta-agalsidase são bem toleradas em geral. Nenhum dos estudos avaliados relatou efeito adverso grave.

7.3.10. DEMAIS ASPECTOS

Os demais desfechos selecionados, mas classificados como 'menores': depressão, ansiedade e sintomas gastrointestinais (em crianças) não foram relatados em nenhum dos estudos avaliados.

As reações adversas mais frequentes são as chamadas reações infusionais (cerca de 10%), em geral leves ou moderadas, estas se apresentam principalmente como febre e tremores transitórios.

Em relação à formação de anticorpos Anti-GAL contra as enzimas recombinantes, a frequência relatada de anticorpos contra alfa e beta-agalsidase foi respectivamente de 55% e 83% dos indivíduos tratados (23,24). A formação de anticorpos não pareceu influenciar a eficácia ou os resultados clínicos em nenhum dos estudos iniciais realizados, e os títulos de anticorpos geralmente diminuíram ao longo do tempo.

Relato de formação de anticorpos também está presente no trabalho de Vedder *et al* [27]. Três grupos que utilizaram diferentes doses de alfa-agalsidase foram seguidos e todos estes tiveram formação de anticorpos anti- α -Gal.

Na metanálise de El Dib [57], em que se incluíram os artigos acima avaliados, observa-se concordância com aquilo que diz respeito à segurança, ou seja, que os eventos adversos mais frequentes são de intensidade leve e o subtipo mais comum inclui as reações infusionais. Nesta revisão conclui-se ainda que essas reações foram significativamente mais comuns com a beta-agalsidase.

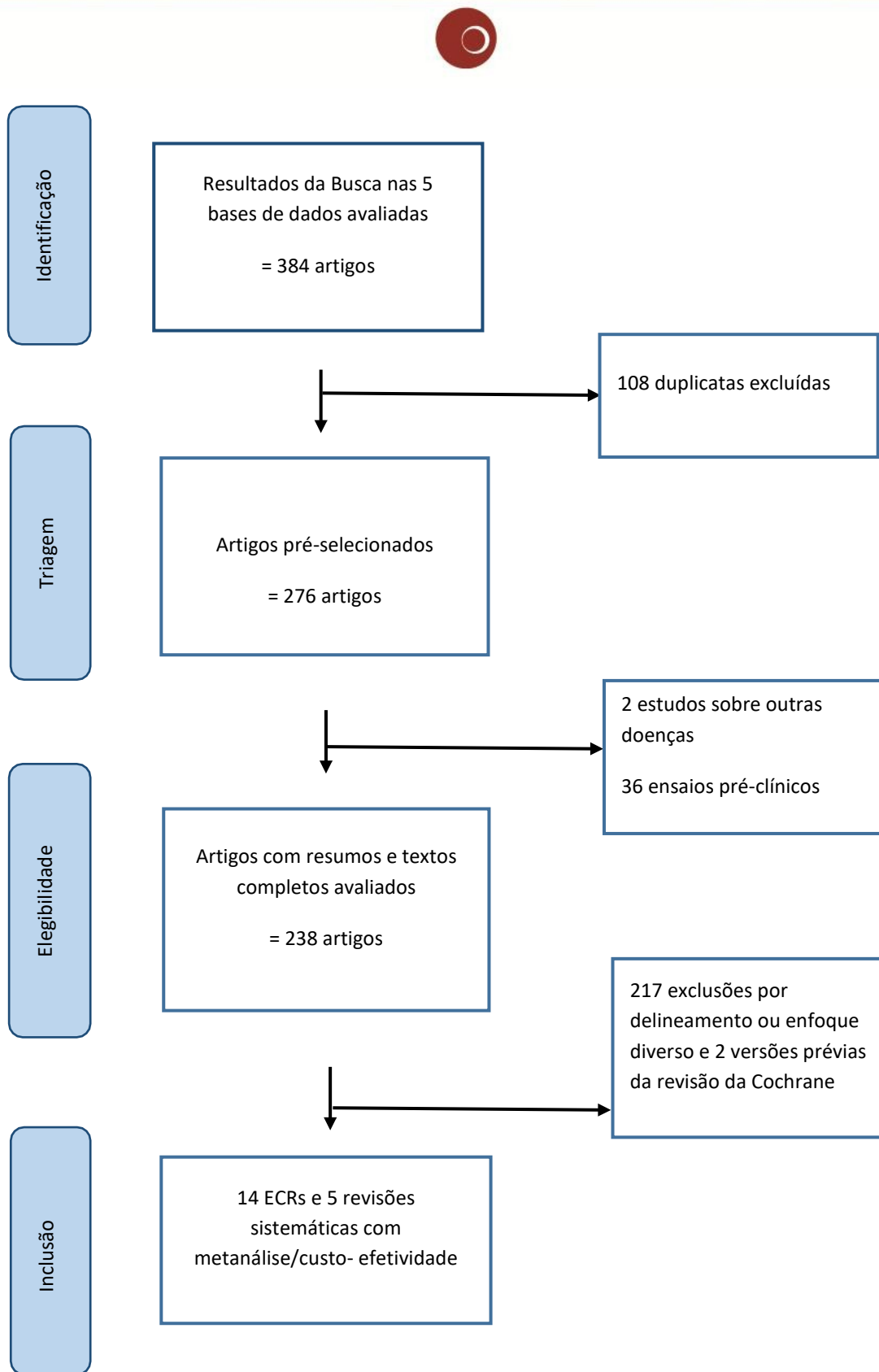


Figura 1. Terapia de reposição enzimática em FD. Fluxograma da busca empreendida na literatura (fases de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão)



Tabela 1: Ensaios clínicos randomizados- tratamento da doença de Fabry com TRE (n=14).

Estudo/ Desenho	Base de dados	N. de pacientes/ sexo/idade	Grupos Intervenção- Comparador	Tempo de seguimento	Desfechos Avaliados	Resultados	Limitações Metodológicas Principais
Golan et al. 2015. ¹	PubMed/ Embase	n=44 Mulheres/ homens: 18/26 Idade média, intervalo: 50,8a (31-70) (Obs.: todos c/hipertrofia de VE)	Alfa-agalsidase 0,2 mg/kg a cada 15d (n=20), Alfa-agalsidase 0,2 mg/kg a cada 7d (n=19), Alfa-agalsidase 0,4 mg/kg a cada 7d (n=5)	53 semanas	Desfecho primário: redução na massa do VE (por ecocardiografia) entre semanas 0-53. Secundários: teste de caminhada de 6min, questionário Minnesota para sintomas de IC, taxa de filtração glomerular estimada, proteinúria/ albuminúria e níveis de GL-3 no plasma.	Não houve diferença estatisticamente significativa para os desfechos avaliados dentro dos grupos ou comparando-se grupos de diferentes doses. (Obs.: as análises do grupo 0,4mg/kg foram 'exploratórias')	Comparador= diferentes doses do mesmo medicamento. Tempo de seguimento= possivelmente curto para avaliar repercussão sobre o desfecho primário(?).
Hughes et al. 2013. ²	PubMed/Emb ase	n=19 Mulheres/ homens: 6/13 Idade média, intervalo: 47,5a (29-66)	Alfa-agalsidase 0,2 mg/kg a cada 15d (n=6), Alfa-agalsidase 0,1 mg/kg a cada 7d (n=6), Alfa-agalsidase 0,2 mg/kg a cada 7d (n=6)	12 semanas	Desfecho primário: estado geral de saúde (questionário EQ-5D) Secundário: dor (BPI), volume de suor, GL-3 urinário e plasmático.	Não houve diferença estatística entre os 3 regimes ou em comparação ao baseline (para nenhum dos desfechos). Tendência indicando redução no volume de suor e níveis de GL-3 urinário.	Comparador= diferentes doses do mesmo medicamento. Design incluiu crossover. Tempo de seguimento muito curto= 12 semanas
Hughes et al. 2008. ^{2,3}	PubMed/Emb ase	n= 15 Mulheres/ homens: 0/15 Idade: ≥18a	Alfa-agalsidase 0,2 mg/kg a cada 15d (n=7) Placebo (n=8)	6 meses	Desfecho primário: massa do ventrículo esquerdo (por RNM). Secundários: níveis de GL-3 no tecido cardíaco, níveis de GL-3 no sedimento urinário e no plasma, alterações	Houve uma redução estatisticamente significativa na massa do ventrículo esquerdo (por RNM) dos indivíduos tratados (comparados ao seu baseline). Os depósitos de GL-3 no tecido cardíaco reduziram-se.	Pequeno número de pacientes. Uso de desfechos substitutos.

					eletrográficas (QRS) e ecocardiográficas. Segurança.		
Vedder et al. 2008. ²	PubMed/Embase	n=52 Mulheres/ homens: 24/28 Idade média, intervalo: 48a (19-73)	Alfa-agalsidase 0,2 mg/kg a cada 15d (n=18) Beta-agalsidase 1mg/kg a cada 15d (n=21) Beta-agalsidase 0,2 mg/kg a cada 15d (n=13)	12 meses	Desfecho primário: Formação de anticorpos Anti-A-Gal. Secundários: alterações GL-3 plasmática e urinária. Função urinária (taxa de filtração glomerular) e massa de VE.	Não houve alteração na evolução da função renal entre os grupos. Houve formação de anticorpos em todos os grupos. Todos os grupos tiveram redução de GL-3. Não houve redução significativa na massa do VE ao se comparar os grupos entre si, mas existiu diferença no grupo de 1mg/kg comparado com basal.	Tempo de seguimento= possivelmente curto para avaliar repercussão sobre alguns desfechos (ex. massa de VE) Uso de desfechos substitutos
Vedder et al. 2007. ²	PubMed/Embase	N=34 Mulheres/ homens: 16/18 Idade média, intervalo: 45,4a (22-76)	Alfa-agalsidase 0,2 mg/kg a cada 15d (n=16) Beta-agalsidase 1mg/kg a cada 15d (n=18)	12 meses (Obs.: 25 participantes foram seguidos por ≥ 24meses)	Desfecho primário: hipertrofia cardíaca. Secundários: taxa de filtração glomerular, proteinúria, dor (BPI), GL-3 plasmática e urinária. Segurança: a ocorrência de anticorpos a-Gal A.	Em 12 meses não houve redução da hipertrofia cardíaca e não houve diferença entre os grupos. Pacientes subgrupo TFG≥60ml/min, em conjunto tiveram redução da hipertrofia cardíaca. Não houve diferença para os demais desfechos	Tempo de seguimento= possivelmente curto para avaliar repercussão sobre o desfecho primário. Pequeno número de pacientes. Uso de desfechos substitutos.
Banikazemi et al. 2007. ^{2,3,4}	PubMed/Embase	n= 82 Mulheres/ homens: 10/72 Idade média, DP: 45,9a (9,6)	Beta-agalsidase 1mg/kg a cada 15d (n=51) Placebo (n=31)	35 meses (média 18,4m)	Desfecho primário: tempo até o primeiro evento clínico (renal, cardíaco, cerebrovascular ou morte). Secundários: creatinina sérica, TFG estimada e proteinúria. Segurança	Não houve diferença entre os grupos tratados em relação aos desfechos clínicos avaliados. Também não houve diferenças para creatinina sérica média, a TFG estimada e a proteinúria. Possível benefício naqueles com função renal basal 'melhor'.	A despeito do tempo máximo de seguimento ter sido 35 meses, o médio foi de 18 meses- tempo possivelmente curto para a ocorrência de desfechos clínicos selecionados. Uso de desfecho combinado.
Schiffmann	PubMed/Embase	n= 26	Alfa-agalsidase	6 meses (da fase	Desfechos primários:	Não foram observadas	Tempo de seguimento=

et al. 2006. ^{2,3}	ase	Mulheres/ homens: 0/26 Idade média, DP: 34,2a (2,24)	0,2 mg/kg a cada 15d (n=14) Placebo (n=11)	ECR)	densidade de fibras nervosas intraepidérmicas (biópsia de pele) e limiar térmico	diferenças entre os grupos.	possivelmente curto para avaliar repercussão sob o desfecho primário. Pequeno número de pacientes.
Bierer et al. 2006. ^{2,3}	PubMed/ Embase	n= 6 Mulheres/ homens: 0/6 Idade média, intervalo: 32a (20-47)	Beta-agalsidase 1mg/kg a cada 15d (n=4) Placebo (n=2)	18 meses	Desempenho cardiovascular durante o exercício (medido por: consumo de oxigênio no pico de exercício, volume sistólico estimado e pressão diastólica)	Não houve diferenças entre os grupos.	Tempo de seguimento curto? Número muito pequeno de pacientes incluídos.
Thurberg et al. 2004. ^{a, 3,4}	PubMed/ Embase	n= 58 Mulheres/ homens: 2/56 Idade média, intervalo: 30,2a (16-61)	Beta-agalsidase 1mg/kg a cada 15d (n=29) Placebo (n=29)	5 meses	Depuração de GL-3 em diferentes tipos celulares da pele	Redução na deposição de GL-3 em células cutâneas	Tempo de seguimento curto. Uso de desfecho substituto.
Thurberg et al. 2002. ^{a,3,4}	PubMed/ Embase	n= 58 Mulheres/ homens: 2/56 Idade média, intervalo: 30,2a (16-61)	Beta-agalsidase 1mg/kg a cada 15d (n=29) Placebo (n=29)	5 meses	Depuração de GL-3 em diferentes tipos celulares do rim	Redução na deposição de GL-3 em células renais	Tempo de seguimento curto. Uso de desfecho substituto.
Moore et al. 2002. ^{b,3,4}	PubMed/ Embase	n= 26 Mulheres/ homens: 0/26 Idade média, DP: 34,2a (2,24)	Alfa-agalsidase 0,2 mg/kg a cada 15d (n=14) Placebo (n=11)	6 meses	Fluxo Sanguíneo cerebral em resposta ao estímulo visual e a acetazolamida	TRE atenuaria a vasoreatividade prolongada dos pacientes com DF, quando comparados aos controles- significado clínico=?	Tempo de seguimento. Pequeno número de pacientes incluídos. Uso de desfecho substituto de significado bastante incerto.
Moore et al. 2001. ^{b,3,4}	PubMed/ Embase	n= 26 Mulheres/ homens: 0/26 Idade média, DP:	Alfa-agalsidase 0,2 mg/kg a cada 15d (n=14) Placebo (n=12)	6 meses	Fluxo Sanguíneo cerebral em repouso por PET- scan.	Redução do fluxo no repouso no grupo tratado- significado clínico do achado, ignorado.	Pequeno número de pacientes incluídos. Uso de desfecho substituto de significado

		34,2a (2,24)					clínico bastante incerto.
Schiffmann et al. 2001. ^{b,2,3,4}	PubMed/ Embase/ CRD	n= 26 Mulheres/ homens: 0/26 Idade média, DP: 34,2a (2,24)	Alfa-agalsidase 0,2 mg/kg a cada 15d (n=14) Placebo (n=12)	6 meses	Primário: dor neuropática (BPI). Secundários: QV relacionada à dor (BPI), depuração de GL-3 no rim, plasma e sedimento urinário, função e cito arquitetura renal, depuração de inulina e de creatinina, intervalo QRS, peso corporal e níveis plasmáticos de GL-3	Redução significativa na dor neuropática e melhora nos aspectos da QV relacionados à dor (significativos). Redução depósitos GL-3 rins. Ambos tiveram piora da depuração de inulina (velocidade piora diferente entre os grupos)	Tempo de seguimento curto. Uso de desfecho substituto.
Eng et al. 2001. ^{a,2,3,4,5}	PubMed/Embase/ CRD	n= 58 Mulheres/ homens: 2/56 Idade média, intervalo: 30,2a (16-61)	Beta-agalsidase 1mg/kg a cada 15d (n=29) Placebo (n=29)	20 semanas	Primário: Deposição de GL-3 dos capilares renais Secundário: deposição GL-3 em tecido cardíaco e pele. Dor (MQOL) e QV (SF-36). Segurança.	Melhora significativa nos depósitos renais de GL-3. Tratados tiveram também redução significativa nos depósitos de GL-3 do endotélio da pele e do coração.	Tempo de seguimento curto. Uso de desfecho substituto.

Notas:

a- Estes estudos, comparando agalsidase alfa e placebo, usaram a mesma amostra de pacientes.

b- Estes estudos, comparando agalsidase beta e placebo, usaram a mesma amostra de pacientes.

BPI= Brief Pain Inventory Scale; ECR= Ensaio Clínico Randomizado; VE= Ventrículo Esquerdo; GL-3 = Globotriaosilceramida; RNM- Ressonância Magnética; TFG= Taxa de Filtração Glomerular; QV= Qualidade de vida; RS= Revisão Sistemática; SF-36= Short Form Health Survey; BPI= Brief Pain Inventory; MQOL= McGill Quality of Life Questionnaire.

1-Estudo não incluído em nenhuma RS.

2- Estudo incluído na RS de El Dib et al, 2016.

3- Estudo incluído na RS de Alegra et al, 2012.

4- Estudo incluído na RS de Connock et al, 2006.

5-Estudo incluído na RS de Schaeffer et al, 2009.

Tabela 2: Revisões sistemáticas, metanálises e estudos de custo-efetividade sobre tratamento com TRE na DF (n=5).

Estudo	Delineamento	Base de dados	Número de estudos e/ou indivíduos	Grupos (Intervenção-Comparador)	Resultados principais	Observações
El Dib et al, 2016.	Revisão sistemática com metanálise	Cochrane Database PubMed/Embase/	9 estudos incluídos na metanálise, 351 pacientes	Variados* Intervenção: Agalsidase alfa ou beta Comparador: Placebo, Agalsidase alfa (em doses diversas) ou beta. 3 ensaios Agalsidase beta vs Placebo 1 ensaios Agalsidase alfa vs Placebo 2 ensaios Agalsidase alfa vs beta 2 ensaios compararam diferentes doses de Agalsidase alfa	Avaliações por desfecho em separado para agalsidase alfa e beta. Dois estudos incluídos compararam a agalsidase alfa ao placebo. Três estudos incluídos compararam a agalsidase beta ao placebo. Apenas dois estudos incluídos compararam a agalsidase alfa com a agalsidase beta. Os autores não encontraram evidências que identifiquem se a forma de alfa ou beta.	#- as enzimas não foram consideradas equivalentes para análise.
Rombach et al, 2014.	Revisão sistemática com metanálise	PubMed/Embase	6 ensaios incluídos na metanálise (nenhum ECR), 281	Variados* Intervenção: Agalsidase alfa ou beta	Em mulheres a TRE reduziu ou estabilizou hipertrofia VE, em homens não houve	&- as duas enzimas foram consideradas equivalentes para



			pacientes	Comparador: Nenhum ou Placebo	alteração.	análise. Não foram incluídos ECRs na metanálise
Alegra et al, 2012.	Revisão sistemática com metanálise.	Pubmed/Embase/CRD	10 ECRs incluídos na metanálise, 187 pacientes.	Intervenção: Agalsidase alfa ou beta Comparador: Placebo. 5 ensaios Agalsidase alfa vs Placebo 5 ensaios Agalsidase beta vs Placebo	Melhora significativa na dor neuropática, na hipertrofia do VE e nos níveis de GL-3.	&- as duas enzimas foram consideradas equivalentes para análise.
Schaefer et al, 2009.	Revisão sistemática	PubMed/Embase	9 ECRs e 31 estudos não controlados, 311 pacientes.	Intervenção: Agalsidase alfa ou beta Comparador: Agalsidase alfa ou beta, Placebo ou sem comparador	Não houve diferença significativa nos desfechos avaliados	*Usou também dados de ensaios não controlados e de coortes
Connock et al, 2006.	Revisão sistemática com estudo de custo-efetividade	Pubmed/Embase/CRD	8* ECRs, 84 pacientes.	Intervenção: Agalsidase alfa ou beta Comparador: Nenhum ou Placebo	Modelo não foi custo-efetivo.	Evidências encontradas muito escassas. *Usou também dados de registros e de coortes

Notas: # as enzimas não foram consideradas equivalentes para análise. & p/a análise as duas enzimas foram consideradas equivalentes. *autores incluíram dados de ensaios não controlados, registros e/ou coortes.



Tabela 3: Desfechos de relevância MAIOR definidos a priori e ECRs que os avaliaram.

Desfecho	n. de artigos	n. de pacientes	Referências incluídas
Morte e sobrevida	1	82	Banikazemi et al, 2007 [51].
Desfecho clínico combinado: tempo até o primeiro evento clínico* (renal, cardíaco, cerebrovascular ou morte)	1	82	Banikazemi et al, 2007 [51].
Qualidade de vida (MIF/EuroQol/SF-36)	4	133	Eng et al, 2001 [23]. Schiffmann et al, 2001 [24]. Vedder et al, 2007 [27]. Hughes et al, 2013 [52].
Evento cerebrovascular (AVC/ AIT) e cardíaco-coronariano (IAM, Angina e arritmia grave)	1	82	Banikazemi et al., 2007 [51].
Evento Renal: Aumento da creatinina basal em 33% ou diálise/transplante renal	1	82	Banikazemi et al, 2007 [51]
Cardiopatias: Hipertrofia de câmaras esquerdas (por ecocardiografia/RNM), Capacidade Funcional (NYHA, CVF, teste de caminhada)	3	93	Vedder et al, 2007 [27] Bierer et al, 2006 [50]. Hughes et al, 2013 [52]. Golan et al, 2015 [53].
Nefropatia/Alteração da função glomerular/renal (creatinina, taxa de filtração glomerular ou DCE)	4	167	Schiffmann et al, 2001 [24]. Vedder et al, 2007 [27] Banikazemi et al, 2007 [51]. Golan et al, 2015 [53].
Dor (BPI/MQOL)	4	133	Eng et al, 2001 [8]. Schiffmann et al, 2001 [24]. Hughes et al, 2013 [52]
Efeitos adversos graves: morte ou incapacidade permanente	5	211	Schiffmann et al, 2001 [24]. Vedder et al, 2007 [27]. Vedder et al, 2008 [28]. Banikazemi et al, 2007 [51]. Hughes et al, 2008 [52].

Notas: Não foram encontrados ECR que contabilizassem os desfechos: sobrevida, hemodiálise, transplante renal, AVC e IAM isoladamente.

Para efeito de análise as duas enzimas foram consideradas equivalentes. ***Primeiro evento clínico (definições): renal= aumento da creatinina basal em 33% ou diálise/transplante renal; cardíaco= IAM, Angina ou Arritmia grave; cerebrovascular= AVC ou AIT; ou Morte. DCE=depuração de creatinina endógena.**



Tabela 4: Avaliação das evidências pelo método GRADE

DESFECHO	n.de estudos	n.de pacientes	Aumentam efeito					Reduzem efeito			Nível de evidência do desfecho
			LM	IN	EI	IM	VP	Magnitude do efeito	Fatores de confusão residuais	Dose-resposta	
Morte e Sobrevida	1	82	Não (*Sim p/ sobrev?)	Não	Não	Não (*Sim p/ sobrev?)	Sim	Não	Não	Não	Baixa
Desfecho clínico combinado: tempo até o primeiro evento clínico* (renal, cardíaco, cerebrovascular ou morte)	1	82	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Baixa
Qualidade de vida (MIF/EuroQol/SF-36)	4	133	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim?	Não	Baixa
Evento cerebrovascular (AVC e/ou AIT) e cardíaco-coronariano (IAM, SCA ou arritmia grave)	1	82	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Baixa
Doença renal terminal (diálise ou transplante renal)	1	82	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Baixa
Nefropatia/Alteração da função glomerular/renal (creatinina, taxa de filtração glomerular ou DCE)	4	167	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Baixa



Hipertrofia de câmaras esquerdas (por ecocardiografia/RNM)	3	93	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Moderada
Dor (BPI/MQOL)	4	133	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Moderada
Capacidade funcional (NYHA, CVF)	2	50	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Muito baixa
Efeitos adversos graves: Anafilaxia, morte ou incapacidade permanente	5	211	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Alta

Notas: EI: evidência indireta; IM; imprecisão; IN: inconsistência; LM: limitações metodológicas; VP: viés de publicação.

NA= Não se Aplica. MIF= Medida da Independência Funcional, EuroQoI= European Quality of Life Scale, SF-36= Short Form Health Survey, DCE= Depuração de Creatinina Endógena, RNM= Ressonância Nuclear Magnética, BPI= Brief Pain Inventory, MQOL= McGill Quality of Life Questionnaire, NYHA= New York Heart Association Functional Classification, CVF = Capacidade Vital Forçada.

*Primeiro evento clínico (definições): renal= aumento da creatinina basal em 33% ou diálise/transplante renal; cardíaco= IAM, Angina ou Arritmia grave; cerebrovascular= AVC ou AIT; ou Morte.

Obs1: Não foram encontrados ECR que contabilizassem os desfechos: sobrevida, hemodiálise, transplante renal, AVC e IAM isoladamente. Obs2: Para efeito de análise as duas enzimas foram consideradas equivalentes.



8. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

As evidências disponíveis na literatura sobre a melhora causada pela TRE na DF advindas de ECRs são ainda escassas. E em doenças raras existem importantes limitações à produção de evidências devido a fatores como pequeno número de pacientes avaliados, heterogeneidade da apresentação da doença e da severidade dos casos incluídos nos estudos. Esse conjunto compromete os achados e dificulta a interpretação dos dados. Outro aspecto relevante é o curso lento e progressivo (ou mesmo desconhecido) das complicações de muitas destas doenças. No caso da DF o tempo que decorreria entre o surgimento das lesões endoteliais iniciais, o desenvolvimento das lesões nos órgãos alvo e por fim, a disfunção dos órgãos e sistemas é uma incógnita.

A despeito das limitações já expostas, buscamos avaliar criticamente a melhor evidência disponível para chegarmos a uma conclusão.

No caso da DF, as evidências da literatura indicam a possibilidade de retardo na progressão de algumas morbidades destes pacientes. Em particular na dor (de caráter neuropático) e na cardiopatia secundária, particularmente a hipertrofia de VE, sobre esta última os dados indicam não apenas estabilização ou redução na velocidade de progressão da doença, mas a possibilidade de reversão parcial da hipertrofia do VE— uma resposta que parece ser, no entanto, variável entre diferentes grupos de pacientes.

Outro aspecto relevante, ao analisarmos os dados existentes sobre a TRE na DF, diz respeito à questão do melhor momento para se iniciar a terapia. Isso não foi avaliado diretamente em nenhum dos ECRs analisados, também as metanálises aqui consideradas não trazem definições sobre este ponto. Mas se considerarmos aquilo que a literatura indica, a resposta apropriada parece ser: antes do desenvolvimento das complicações da doença ou quando este comprometimento é ainda inicial. Porém não é possível traçar considerações mais profundas sobre este tópico devido à já mencionada escassez de dados.

Por fim, as evidências indicam que ambas as enzimas têm uma ação clínica semelhante. E que ambas são muito seguras, não havendo relato de efeitos adversos graves na literatura avaliada.

E frente aos dados apresentados neste PTC, concluímos que a TRE com alfa ou beta-galsidase têm efeito relevante na melhoria da hipertrofia cardíaca e da dor (de origem neuropática) destes pacientes. Sobre o momento de introdução do tratamento, não há clareza sobre isso, mas provavelmente no início das alterações (ou mesmo antes dessas).



Muitas incertezas persistem em relação à TRE na DF em especial qual seria a verdadeira extensão dos benefícios dessa, por quanto tempo esses persistiriam, que subgrupos de indivíduos poderiam se beneficiar (mais) deste tratamento e qual o momento ideal do seu uso. Adicionalmente o caráter multissistêmico da DF faz com que frequentemente exista simultaneamente comprometimento de órgãos diferentes em estágios diversos num só paciente.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Há medicamentos em desenvolvimento para o tratamento da doença de Fabry (Quadro 5). Foram incluídos medicamentos com estudos de fase 3 ou 4 de pesquisa clínica inscritos na base ClinicalTrials.gov. *Essas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para essa indicação.* As potenciais alternativas terapêuticas para a doença de Fabry que estão no horizonte tecnológico são:

Quadro 5 - Medicamentos potenciais para doença de Fabry				
Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para desordens do metabolismo de lipídeos
Lucerastate alfa	Terapia de redução de substrato	Oral	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA</u> Sem registro <u>FDA</u> Designação de droga órfã (2015)
Migalastate	Modulador da alfa-galactosidase	Oral	• Fase 3 ^a • Fase 3 ^b	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA</u> Designação de droga órfã (2006) Registrado (2016) <u>FDA</u> Designação de droga órfã (2014)
Pegunigalsidase alfa	Terapia de reposição enzimática	Oral	• Fase 3 ^c	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA</u> Designação de droga órfã (2017) <u>FDA</u> Sem registro

Fontes: Cortellis™; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br. **Atualizado em:** 26/02/2018.

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

^a O estudo está ativo, mas não está recrutando pacientes;

^b O estudo está concluído;

^c O estudo está em fase de recrutamento de pacientes.



10. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Com o objetivo de estimar os possíveis gastos do Ministério da Saúde com a incorporação da alfa-agalsidase e/ou beta-agalsidase para TRE em pacientes com doença de Fabry, a Secretaria Executiva da CONITEC elaborou um modelo de impacto orçamentário na perspectiva do SUS. O primeiro ano assumido para a incorporação dos medicamentos foi 2019 e o horizonte temporal foi de cinco anos (2019 até 2023).

A população inicial baseou-se no número de pacientes com doença de Fabry registrados em janeiro de 2018 no Instituto Vidas Raras, referentes a 2017. Nessa data, constaram registrados no Instituto 333 pacientes em tratamento com a alfa-agalsidase (Replagal®), 340 pacientes em tratamento com a beta-agalsidase (Fabrazyme®) e, ainda, 180 pacientes aguardando determinação para recebimento dos medicamentos por via judicial. De forma conservadora, assumiu-se que todos esses pacientes aguardando determinação judicial têm indicação para a TRE e, portanto, foram contabilizados na população de pacientes com doença de Fabry em 2017 no Brasil, totalizando 853 pacientes, distribuídos proporcionalmente entre os tratamentos.

A incidência anual da doença assumida foi de 1 para cada 117.000 nascidos vivos [14]. O número de nascidos vivos por ano foi extraído do site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [61]. Essas informações, em conjunto com os dados de pacientes registrados no Instituto Vidas Raras, foram utilizadas para o cálculo da estimativa da população elegível ao tratamento durante o período pós incorporação proposto (**Tabela 5**). De forma conservadora, optou-se por se desconsiderar a morte de pacientes por falta de dados na literatura.

Tabela 5: Estimativa da população com doença de Fabry no Brasil.

Ano	Nascidos vivos*	Novos casos**	Pacientes com DF elegíveis a tratamento
2017	-	-	853
2018	2.577.825	22,03	875
2019	2.560.252	21,88	897
2020	2.545.414	21,76	919
2021	2.532.465	21,65	940
2022	2.518.692	21,53	962
2023	2.501.992	21,38	983

Fonte: *Tabela IBGE (Brasil, 2018); **Baseado na incidência relatada por Meikle *et al.*, 1999.



O preço assumido para a alfa-agalsidase (Replagal[®], frasco contendo 3,5 mg) foi vinculado à proposta de preço realizada pela empresa Shire Farmacêutica do Brasil LTDA, destinada à CONITEC e protocolada no Ministério da Saúde no dia 19 de fevereiro de 2018. A proposta condiciona o desconto no preço à quantidade de frascos comprados anualmente e incide sobre o Preço Fábrica (PF 17%) da Lista de Preços de Medicamentos da CMED/ANVISA [62]. A **tabela 6** apresenta a transcrição da proposta de preço apresentada pela empresa.

Tabela 6: Proposta de preço para alfa-agalsidase (Replagal[®], frasco contendo 3,5 mg).

Quantidade (frascos/ano)	Preço faturado por frasco	Desconto sobre PF 17%
Até 30.000	R\$ 4.061,52	25%
Até 35.000	R\$ 3.790,75	30%
Até 40.000	R\$ 3.519,98	35%
Até 45.000	R\$ 3.249,22	40%
Até 50.000	R\$ 2.978,45	45%
Acima de 50.001	R\$ 2.707,68	50%

O preço assumido para a beta-agalsidase (Fabrazyme[®], frasco contendo 35mg) foi vinculado à proposta de preço realizada pela empresa Sanofi-Aventis Farmacêutica LTDA, destinada ao DGITS/MS no dia 22 de fevereiro de 2018. A empresa propõe o preço unitário de R\$ 9.214,58.

Foram apenas computados os gastos adicionais decorrentes da aquisição da alfa-agalsidase e beta-agalsidase. Não foram descontados custos referentes a outro tratamento a ser substituído, pois atualmente não existe nenhum medicamento incorporado no SUS para a doença. Assumiu-se que 100% dos pacientes passarão a utilizar a alfa-agalsidase ou beta-agalsidase fornecidas pelo SUS.

As doses consideradas foram conforme a recomendação das bulas dos medicamentos. Alfa-agalsidase (Replagal[®]) é administrado na dose de 0,2 mg/Kg de peso corporal, sendo cada frasco de 3,5 mg/3,5 mL suficiente para 17,5 Kg. A dose recomendada de beta-agalsidase (Fabrazyme[®]) é de 1,0 mg/Kg de peso corporal, sendo cada frasco de 35 mg de beta-agalsidase suficiente para 35 Kg. As doses dos dois medicamentos são aplicadas em semanas alternadas, totalizando 26 aplicações por ano. Cada frasco é destinado ao uso único, não sendo permitido fracionamento de doses [63][64].

Como não existem informações sobre o peso médio dos pacientes com doença de Fabry no Brasil, optou-se por considerar duas dosagens para aplicação, dose 1 e dose 2, apresentadas na **tabela 7**. A dose 1 considera 4 frascos de alfa-agalsidase e 2 de beta-agalsidase. A dose 2 considera



5 frascos de alfa-agalsidase e 2,5 de beta-agalsidase. A dose 2 da beta-agalsidase considera a dose média em um cenário em que os pacientes recebam 2 ou 3 frascos por aplicação, por isso o valor de 2,5 frascos, mesmo sabendo que as doses não podem ser fracionadas.

Tabela 7: Dosagens consideradas para cálculos de impacto orçamentário.

Medicamento	Dose 1		Dose 2	
	Frascos por aplicação	Peso médio do paciente (Kg)	Frascos por aplicação	Peso médio do paciente (Kg)
alfa-agalsidase	4	53 a 70	5	71 a 87,5
beta-agalsidase	2	36 a 70	2,5	71 a 87,5

Para o tratamento com alfa-agalsidase na dose 1, cada paciente necessita de 104 frascos por ano a um custo de R\$ 281.598,72 e, na dose 2, de 130 frascos por ano a um custo de R\$ 351.998,40. Para o tratamento com beta-agalsidase na dose 1, cada paciente necessita 52 frascos por ano a um custo de R\$ 479.158,16 e, na dose 2, de 65 frascos por ano a um custo de R\$ 598.947,70.

Para uma maior clareza quanto ao impacto orçamentário de cada medicamento após incorporação no SUS, foram calculados três cenários. O cenário 1 contempla a incorporação somente de alfa-agalsidase (**Tabela 8**); o cenário 2 contempla a incorporação somente de beta-agalsidase (**Tabela 9**) e; o cenário 3 contempla a incorporação dos dois medicamentos simultaneamente, mantendo a mesma proporção relatada pelo Instituto Vidas Raras, a saber, 49,5% de alfa-agalsidase e 50,5% de beta-agalsidase (**Tabela 10**).

Tabela 8: Cenário 1- Estimativa do impacto orçamentário da alfa-agalsidase.

Ano	Pacientes com DF elegíveis a tratamento	Impacto orçamentário	
		Dose 1	Dose 2
2019	897	R\$ 252.570.168,90	R\$ 315.712.711,12
2020	919	R\$ 258.696.539,19	R\$ 323.370.673,99
2021	940	R\$ 264.791.743,49	R\$ 330.989.679,36
2022	962	R\$ 270.853.798,56	R\$ 338.567.248,20
2023	983	R\$ 276.875.659,62	R\$ 346.094.574,53
Total		R\$ 1.323.787.909,76	R\$ 1.654.734.887,20

Com base nos dados apresentados na tabela acima (Cenário 1), foi possível estimar o custo de R\$ 252.570.168,90 no primeiro ano e R\$ 1.323.787.909,76 após transcorridos cinco anos de incorporação da alfa-agalsidase pelo SUS com a dose 1. Com a dose 2, o impacto previsto foi estimado em R\$ 315.712.711,12 no primeiro ano e R\$ 1.654.734.887,20 após transcorridos cinco anos de incorporação da alfa-agalsidase pelo SUS.



Tabela 9: Cenário 2- Estimativa do impacto orçamentário da beta-agalsidase.

Ano	Pacientes com DF elegíveis a tratamento	Impacto orçamentário	
		Dose 1	Dose 2
2019	897	R\$ 429.764.231,17	R\$ 537.205.288,97
2020	919	R\$ 440.188.640,48	R\$ 550.235.800,60
2021	940	R\$ 450.560.018,85	R\$ 563.200.023,57
2022	962	R\$ 460.874.991,71	R\$ 576.093.739,64
2023	983	R\$ 471.121.571,91	R\$ 588.901.964,88
Total		R\$ 2.252.509.454,12	R\$ 2.815.636.817,65

Com base nos dados apresentados na tabela acima (Cenário 2), foi possível estimar um custo de R\$ 429.764.231,17 no primeiro ano e R\$ 2.252.509.454,12 após transcorridos cinco anos de incorporação da beta-agalsidase pelo SUS com a dose 1. Com a dose 2, o impacto previsto foi estimado em R\$ 537.205.288,97 no primeiro ano e R\$ 2.815.636.817,65 após transcorridos cinco anos de incorporação da beta-agalsidase pelo SUS.

Tabela 10: Cenário 3- Estimativa do impacto orçamentário da alfa-agalsidase + beta-agalsidase.

Ano	Pacientes com DF elegíveis a tratamento	Impacto orçamentário	
		Dose 1	Dose 2
2019	897	R\$ 354.585.963,73	R\$ 427.610.893,10
2020	919	R\$ 363.186.840,56	R\$ 437.983.070,79
2021	940	R\$ 371.743.963,12	R\$ 448.302.483,27
2022	962	R\$ 380.254.547,12	R\$ 458.565.772,85
2023	983	R\$ 375.008.809,96	R\$ 468.761.012,45
Total		R\$ 1.844.780.124,50	R\$ 2.241.223.232,45

Com base nos dados apresentados na tabela acima (cenário 3), foi possível estimar um custo de R\$ 354.585.963,73 no primeiro ano e R\$ 1.844.780.124,50 após transcorridos cinco anos de incorporação das duas agalsidases simultaneamente pelo SUS com a dose 1. Com a dose 2, o impacto previsto foi estimado em R\$ 427.610.893,10 no primeiro ano e R\$ 2.241.223.232,45 após transcorridos cinco anos da incorporação simultânea dos dois medicamentos pelo SUS.

Cabe destacar que alfa-agalsidase e beta-agalsidase já são adquiridas pelo Ministério da Saúde para atender demandas judiciais de pacientes com doença de Fabry. Dados fornecidos pelo Departamento de Logística em Saúde, Secretaria-Executiva do Ministério da Saúde (DELOG/SE/MS) relatam que, em 2017, foram gastos R\$ 90.633.037,97 com alfa-agalsidase e R\$ 49.448.569,66 com beta-agalsidase. Essas compras são referentes somente aos processos de judicialização na União e não abrangem os valores gastos pelos outros entes da federação.



Outro ponto relevante a ser destacado é que foi desconsiderada desse estudo de impacto orçamentário a apresentação de beta-agalsidase 5mg. Apenas uma compra dessa apresentação feita pelo DLOG em 2011 foi identificada. Esse ano está incluído no período de desabastecimento dos estoques mundiais da beta-agalsidase (2009 a 2012) devido a uma contaminação viral em uma das fábricas da Genzyme®. Além disso, a beta-agalsidase 5mg foi incluída na lista de apresentações de medicamentos inativadas do Sistema de Acompanhamento de Mercado de Medicamentos (SAMMED) e, dessa forma, não há preço CMED vigente atualmente [66].

10.1 PREÇO INTERNACIONAL

Para avaliar o custo unitário praticado no Brasil para a alfa-agalsidase e beta-agalsidase em relação ao mercado internacional, foi realizada uma busca pelos preços relatados em *sites* de agências públicas federais de diferentes países (**Tabela 11**) e do Brasil [62].

Tabela 11: Países e sítios da Internet utilizados na busca de preços internacionais da alfa-agalsidase.

País	Sítio na Internet
África do Sul	www.mpr.gov.za
Argentina	www.servicios.pami.org.ar
Austrália	www.pbs.gov.au
Canadá	www.ramq.gouv.qc.ca
Chile	www.cenabast.cl
Colômbia	www.minsalud.gov.co
Dinamarca	www.medicinpriser.dk
Espanha	www.portalfarma.com e http://www.msssi.gob.es ;
Estados Unidos	www.pbm.va.gov
França	www.codage.ext.cnamts.fr
Grécia	www.virtualpharmacy.gr e www.xtrapharm.ch ;
Itália	www.agenziafarmaco.gov.it
Noruega	www.legemiddelverket.no
Nova Zelândia	www.pharmac.govt.nz
Peru	observatorio.digemid.minsa.gob.pe
Portugal	www.infarmed.pt
Reino Unido	www.medicinedict.com
Suécia	www.tlv.se .

A conversão da moeda de cada país para o Real (R\$) foi realizada pela taxa média do câmbio divulgada pelo Banco Central do Brasil no período de 60 dias úteis anteriores ao início da pesquisa de preços, que ocorreu em 16/02/2018 [65]. A **figura 2** elenca os preços praticados internacionalmente e no Brasil para a alfa-agalsidase.

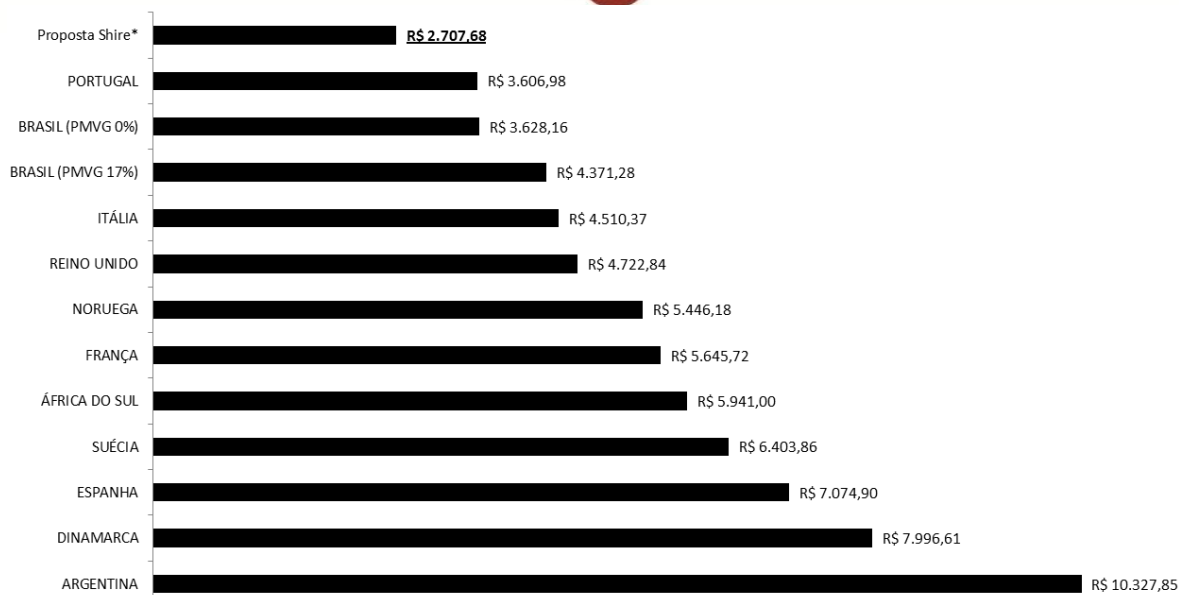


Figura 2: Preços praticados para compra de alfa-agalsidase (Replagal®) no Brasil e exterior.

*Preço vinculado à proposta da empresa para compras acima de 50.001 frascos por ano.

As tributações sobre medicamentos variam em cada país avaliado, assim, para uma melhor comparação, foram incluídos na **figura 2** o PMVG 0% e 17%. A proposta da empresa Shire Farmacêutica do Brasil LTDA se apresenta como o menor preço a ser praticado para compras de alfa-agalsidase. O menor preço internacional encontrado foi o de Portugal (R\$ 3.606,96), mais barato até que o PMVG 0% (Preço Máximo de Venda ao Governo considerando 0% da alíquota de ICMS) brasileiro de R\$ 3.628,16.

Não foram encontrados os registros de preços praticados na Austrália, no Canadá, no Chile, na Colômbia, Estados Unidos, Nova Zelândia e no Peru. Essa informação pode não estar disponível na página da busca na Internet ou o medicamento pode não ser comercializado no país.

A **figura 3** elenca os preços praticados internacionalmente e no Brasil para a beta-agalsidase.



Figura 3: Preços praticados para compra de beta-agalsidase (Fabrazyme®) no Brasil e exterior.

Na **figura 3**, também foram incluídos para comparação o PMVG 0% e 17%. O menor preço



encontrado foi o PMVG 0% (Preço Máximo de Venda ao Governo considerando 0% da alíquota de ICMS) de R\$ 7.842,41. A proposta da empresa (R\$ 9.214,58), utilizado em todos os cálculos de Impacto Orçamentário para beta-agalsidase desse relatório, é ainda maior que o preço praticado na Itália (R\$ 9.020,75).

Foram encontrados registros de preços de outros países para beta-agalsidase somente nos Estados Unidos, Itália e Noruega. Nos demais países pesquisados, essa informação pode não estar disponível na página da busca na Internet ou o medicamento pode não ser comercializado no país.

11. DISCUSSÃO

A literatura dispõe de evidências subsidiando o tratamento de inúmeras doenças raras. É imperiosa a discussão sobre a incorporação ou não do tratamento específico para estas doenças genéticas. Somente uma avaliação técnica aprofundada e crítica, como a aqui empreendida, poderá contribuir na racionalização do uso de recursos tão preciosos, como aqueles existentes para a área da saúde.

A doença de Fabry, é uma destas condições e a TRE com alfa ou beta-agalsidase, é a única opção de tratamento específico para a DF aprovado pela ANVISA. Os dados existentes na literatura e aqui apresentados neste PTC, indicam que a TRE com alfa ou beta-agalsidase tem efeito relevante na melhora da cardiopatia, traduzida por hipertrofia cardíaca e na redução da dor neuropática destes pacientes— respectivamente a maior causa de mortalidade e a mais frequente causa de comprometimento da qualidade de vida diária destes pacientes.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES

Tão importante quanto a inclusão da agalsidase recombinante (forma alfa ou beta) no SUS para o tratamento da DF, é a recomendação de que sejam implementadas políticas de saúde e educacionais no Brasil que permitam o diagnóstico desses pacientes o mais precocemente possível, para que se faça o acompanhamento e o planejamento do início do tratamento antes da evidência de comprometimento (ao menos de forma relevante) dos órgãos e sistemas atingidos nesta doença.

Caso a inclusão da agalsidase recombinante seja aprovada, o respectivo 'Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas' deve estabelecer de forma clara os critérios para início e



interrupção do tratamento.

Além disso, sugere-se a criação de um registro nacional a fim de serem geradas evidências adicionais que permitam a identificação do perfil de pacientes com DF que mais se beneficiaria da TRE.

13. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

Os membros do plenário da CONITEC decidiram na 64ª reunião ordinária da Comissão em 8 de março de 2018, por unanimidade, emitir recomendação inicial não favorável à incorporação de agalsidase recombinante (forma alfa ou beta) no SUS. A Comissão entendeu, pela análise da melhor evidência disponível, que ainda há bastante incerteza em relação aos benefícios trazidos pelos medicamentos na mudança da história natural da doença e aos critérios que seriam utilizados para indicar o tratamento, ou incluir indivíduos diagnosticados em tratamento para que possam usufruir do maior benefício da reposição enzimática, tais como, a melhor idade para início, o estágio da doença e as doses eficazes das enzimas (de ambas as formas) que seriam utilizadas. Da mesma forma há incerteza quanto a possíveis critérios de exclusão ao tratamento que poderiam ser utilizados, em um contexto de alta magnitude de impacto orçamentário associado à oferta de tratamento com essas enzimas. Apontou-se ainda que há também incertezas quanto à intercambialidade entre as formas alfa e beta da enzima. Essa matéria será disponibilizada para consulta pública com recomendação inicial de não incorporação.

14. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de recomendação da CONITEC ***“Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry”*** foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 13/2018 entre os dias 27/03/2018 e 16/04/2018.

Foram recebidas 2.461 contribuições no total, sendo 323 contribuições técnico-científicas e 2.138 contribuições de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de



acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais, c) classificação dos conteúdos em favoráveis ou não favoráveis à recomendação inicial da CONITEC e d) categorização das unidades de significado.

A seguir, será apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas, sendo que o teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da CONITEC (<http://conitec.gov.br>).

14.1 Contribuições técnico-científicas

O formulário para contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características dos participantes e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: (1) 'a recomendação preliminar da CONITEC', (2) 'as evidências clínicas', (3) 'a avaliação econômica', (4) 'o impacto orçamentário' e (5) 'outros aspectos além dos citados'.

– Perfil dos participantes

Em relação à origem das 323 contribuições, os 'profissionais de saúde' (n= 184; 57%) perfizeram a maioria destas, seguidos de 'familiar, amigo ou cuidador de paciente' (n= 84; 26%). Houve apenas 5 contribuições de pessoa jurídica, sendo 3 contribuições de empresas, 1 de sociedade médica (a Sociedade Brasileira de Genética Médica/SBGM) e uma de 'outros'.

Em termos de idade, as duas faixas etárias nas quais houve mais contribuições foram, respectivamente a de 25-39 anos (n=134; 42%) e a de 40-59 anos (n=131; 41%). Das trezentas e vinte e três contribuições técnico-científicas, a maioria veio da região Sudeste (n = 138; 43%), seguida da região Sul (n= 125; 39%), mas houve contribuições de todas as regiões geográficas do Brasil.

– Recomendação preliminar da CONITEC

Das 323 contribuições, 252 escreveram algo no item 'descreva sua contribuição', sendo que a imensa maioria apresentou argumentação técnico-científica, reforçando a discordância em relação à decisão desfavorável à incorporação das enzimas alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática (TRE) na doença de Fabry (DF).

Houve 297 que discordaram totalmente da recomendação preliminar da CONITEC, quinze



opiniões discordaram parcialmente da recomendação preliminar, apenas 11 concordaram com a recomendação preliminar, sendo que 9 concordaram totalmente e 2 parcialmente (dentre os que ‘concordaram totalmente’, paradoxalmente 5 argumentaram contra a não incorporação, o que sugere a possibilidade de erro ao escolher a opção neste item).

As razões mais frequentemente mencionadas para a discordância com o parecer desfavorável à incorporação das enzimas alfa-agalsidase e beta-agalsidase como TRE na doença de Fabry foram (mais de uma razão listada a seguir pode ter sido mencionada): ‘diminui complicações da doença’ em 106 opiniões, a ‘constituição brasileira e os direitos da pessoa e/ou deveres estado’ em 78 opiniões, as ‘evidências na literatura’ em 47 opiniões, a ‘melhora da sobrevivência’ em 42 opiniões, a ‘melhora na qualidade de vida’ em 35 opiniões, os ‘ônus das complicações da DF’ em 30 opiniões, o fato da DF ser uma ‘doença rara e/ou grave’ em 19 opiniões, a ‘experiência profissional’ em 12 opiniões, a ‘portaria 199’ em 11 opiniões, o ônus da judicialização em 10 opiniões e o fato da TRE ser a única opção de tratamento existente no Brasil em 9 opiniões.

– **Evidência clínica**

Setenta e três opiniões apresentaram algo no item ‘evidência clínica’, sendo que pouco mais de um terço mencionou casos atendidos ou acompanhados (no presente ou passado) de pacientes com DF. E mais da metade daqueles que escreveram algo na ‘descrição da contribuição’ listou referências no corpo do texto ou em anexos (nestes últimos alguns listaram e outros anexaram as referências).

Alguns exemplos daquilo escrito neste item se encontram abaixo (transcrição literal das contribuições):

“Trabalhamos há três anos com 18 pacientes de Fabry com reposição enzimática com alfa-agalsidase. Faixa etária variando entre 12 a 76 anos. E o que observamos é uma melhora na qualidade de vida desses pacientes. Melhorara considerável das dores, o que para muitos os impediam de realizar seu labor. Melhora na anidrose, voltando assim a tolerar o esforço físico, crianças voltando a brincar, adolescentes voltando a participar da educação física. Pacientes com queixas frequentes de perdas transitórias de memória com melhoras considerável. Além e o mais importante a importância da prevenção do acometimento de órgãos alvos e de estudos comprovados da sobrevivência desses pacientes em até 17 anos.”

“O estudo FOS é um estudo de registro de alfa-agalsidase que demonstra eficácia comprovada e segurança principalmente na infusão, pois 9 pacientes estão em minhas responsabilidades e não apresentam nenhum evento adverso na administração da medicação. Alfa demonstrou em estudos de 10 anos de manutenção que houve um aumento de sobrevivência dos pacientes quase 18 anos.”



“Acompanho 41 pacientes em terapia de reposição enzimática, maioria deles já mais de 5 anos. O impacto positivo na qualidade de vida desses pacientes é notório, sobretudo na melhora das crises de dor. Do ponto de vista de seguimento, apesar das dificuldades impostas pelo sistema de saúde, percebemos a estabilização da progressão da hipertrofia de ventrículo esquerdo e da função renal, com apenas um paciente apresentando proteinúria nefrótica em nível não dialítico, quadro estabilizado às custas da TRE. Também testemunhamos a descontinuidade do tratamento por parte de paciente durante cerca de 01 ano onde ocorreu um aumento de proteinúria em 4 vezes, crises de dor com características neuropáticas inclusive com hospitalização. Sendo que hoje os próprios pacientes têm a consciência de que a interrupção da terapêutica traz impactos catastróficos à sua qualidade de vida representada principalmente pelas crises algicas, bem como o risco aumentado de desenvolver insuficiência renal que pode levar à morbidade dos procedimentos dialíticos, além de estarem mais susceptíveis a doenças cerebrovasculares e cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, arritmias severas, insuficiência cardíaca, dentre outros. Ressalto aqui ainda que, atualmente, todos os pacientes em tratamento o fazem com agalsidase-alfa (Replagal®) uma vez que os 05 pacientes que usavam Beta apresentavam efeitos colaterais por vezes moderados, como fraqueza intensa, febre, cefaleia e mialgia, sem características de anafilaxia, além da diferença na velocidade de infusão cerca de 4 vezes maior quando compararam comparava com os pacientes que recebem alfa, havendo inclusive casos de difícil adesão à terapêutica com beta-agalsidase, sendo então solicitada a substituição para alfa.”

– **Avaliação econômica**

Dentre as contribuições, foram identificadas 125 alusivas à avaliação econômica sobre a incorporação da tecnologia, inúmeras destas afirmando que a análise econômica apresentada no parecer não levou em consideração a economia gerada com (possível) redução do ônus advindo das complicações da doença de Fabry, dos custos advindos da incapacitação, da aposentadoria prematura e da mortalidade precoce dos pacientes com DF. Houve ainda vários que mencionaram a possibilidade de redução de gastos do SUS, pois haveria redução na judicialização, caso a medicação fosse fornecida pelo MS.

Alguns sugerem que a quantificação do custo das enzimas utilizadas na TRE deveria ser feita por miligrama de cada produto e não por ampola. Por fim, algumas contribuições ressaltaram as particularidades da avaliação de tecnologia de saúde e/ou avaliação econômica em doenças raras e ainda, a discussão existente nesta área sobre aplicabilidade ou não do ‘custo-efetividade’ nestas situações.

Poucas opiniões expressaram discordância com o fato do PTC ter considerado as duas



enzimas (alfa e beta-agalsidase) semelhantes em termos de eficácia e segurança. Encontram-se exemplos abaixo (transcrição literal):

“Se o paciente tiver acometimento renal, o tratamento evitará de levá-lo a uma terapia renal substitutiva ou ao transplante renal. Isto gera diminuir chances de internação e tratamentos também caros, que levariam também a diminuição de custo para a união. O mesmo ocorrerá para acometimento cardíaco, que a longo prazo poderá levar o paciente a cirurgia cardíaca. Prevenir a evolução da doença, levará a diminuição de custo a médio e longo prazo. Lembrando aqui, que, se houver um paciente com o diagnóstico, outros familiares provavelmente terão o mesmo diagnóstico e riscos. E necessitarão também a tais intervenções dispendiosas.”

“Elevado custo da medicação, mas melhora da qualidade de vida o que impacta em menor necessidade de aposentadoria precoce.”

“Acredito que realizando a incorporação o custo do tratamento para o Ministério pode ficar mais acessível pois não haverá judicialização.”

“Sugiro que o preço desse tratamento seja por miligrama do medicamento e não por frasco, pois a eficácia do tratamento tende a ser diferente com 1mg/kg/2 semanas e uma dose 5 vezes menor, 0,2mg/kg/2 semanas.”

“Os estudos discutem a relação custo-eficácia da TRE como um todo ao invés de considerar as duas terapias (beta-agalsidase e alfa-agalsidase) como produtos distintos, com diferentes doses e perfis de eficácia. Dadas as diferenças entre as terapias (já descritas em outras seções do documento), não é uma abordagem adequada discutir a relação custo-eficácia da TRE em geral. A discussão deveria centrar-se na terapia específica, com perfis conhecidos de dosagem, eficácia e segurança. Ainda assim, uma análise de custo-efetividade robusta para doenças raras é pouco informativa, pois mesmo que o cálculo em si possa ser realizado metodologicamente, o impacto desta abordagem pode levar a um julgamento enviesado por parte da sociedade de que esses pacientes são simplesmente caros demais para serem tratados (NICE 2006). Assim, a análise dos custos do tratamento é mais adequadamente feita através do seu impacto orçamentário.”

– **Análise de impacto orçamentário**

Foram identificadas 115 contribuições para a análise de impacto orçamentário, a maioria fazendo referência aos custos mencionados e aos valores das tecnologias utilizadas no relatório estarem “muito elevados”. Várias opiniões indicaram que por ser o custo total da alfa-agalsidase comparativamente inferior ao da beta-agalsidase deveria haver uma preferência ou opção pela primeira.

Inúmeras contribuições falaram que existem custos altos associados às complicações da DF que não foram computados. Aqui também existiram menções à possibilidade de redução de



gastos totais do SUS por redução nos casos de judicialização.

Existiram menções a uma possível quantificação excessiva do universo de pacientes com doença de Fabry que seriam (teriam de ser) tratados.

Exemplos das contribuições a seguir (transcrições literais):

“Eu vi que no texto que há uma proposta com desconto de 70% sobre o valor pago atualmente via judicialização, que pode trazer grande economia ao estado. Além disso, se a terapia não for incorporada, os gastos permanecerão muito mais altos do que serão com a incorporação.”

“Entra em consideração o impacto orçamentário do custo da medicação mas não há estudo sobre o custo ao sistema de saúde de todas as complicações da evolução natural da doença, diretas (exames de imagem e laboratoriais, hemodiálise, marcapasso, internações em unidade de terapia intensiva, reabilitação pós acidente vascular encefálico) e indiretas (dias afastados do trabalho, aposentadoria precoce, auxílios doença etc).”

“A programação orçamentária com pacientes que necessitam de hemodiálise e com pacientes vitimados por acidentes vasculares cerebrais ou por enfarte agudo do miocárdio, levando-se em conta gastos com equipe multidisciplinar, sondas e cateteres, medicamentos anticonvulsivantes, miorrelaxantes, dietas por sonda, etc, é muito menor que o orçamento de um programa de infusão venosa semanal, que pode ser ministrada em centros básicos de infusão.”

“Sabemos da responsabilidade de lidar com recursos finitos para uma população de milhares de pacientes, porém negar a única possibilidade de tratamento, é algo que fere a um direito constitucional à saúde. Acredito que análises mais profundas comparando gastos com reabilitação neurológica e terapia renal substitutiva deveriam ser comparados aos gastos com a TRE quando estamos estudando o impacto orçamentário do tratamento de uma doença de potencial tão mórbido para uma faixa etária tão produtiva da sociedade. A análise simplesmente de impacto do uso da medicação deve ser feita com o que se gasta para deixar ela evoluir de forma natural.”

“O impacto de pacientes com doença renal crônica e doença cardíaca aumentam muito o custo destes pacientes. Análise da USRDS mostra um aumento significativo no custo de pacientes em estágios 4-5, principalmente quando possuem insuficiência cardíaca associada, independente da causa. A utilização de medicação que reconhecidamente pela própria CONITEC, estabiliza a função renal, e que possui os maiores benefícios a longo, pode representar uma economia significativa aos Sistema de Saúde.”

“COM A JUDICIALIZAÇÃO O MINISTÉRIO DA SAÚDE REALIZA COMPRAS COM VALORES “CHEIOS” E COM A INCORPORAÇÃO HAVERÁ REDUÇÃO DE PREÇO DE ALFA-ALGASIDADE.”

“Eu gostaria de questionar o número estimado de pacientes com doença de Fabry elegíveis para tratamento, uma vez achei o número constante na consulta pública superestimado. Muitos



homens com atividade diminuída de alfa-galactosidase A apresentam mutações que são reconhecidamente associadas a formas variantes de apresentação muito tardia, para os quais o tratamento seria questionável. Da mesma forma, muitas mulheres identificadas em programas de triagem pela presença de variantes precisariam ser criteriosamente avaliadas quanto à indicação de tratamento. Penso que o estabelecimento de critérios claros e internacionalmente reconhecidos para indicação de tratamento permitirá tratar os que mais precisam ser tratados, e provavelmente um número bem inferior ao estimado na consulta pública. ”

“Como relatei anteriormente entendo o grande orçamento para tal inserção, porém o não tratamento desse usuário traz ao sistema público gasto assombrosos quanto a consultas, medicamentos de base, exames, possível dialise, cateter, stent cardíaco, e a própria incapacidade desse usuário levando a um benefício permanente. ”

– **Contribuições além dos aspectos citados**

Foram identificadas 114 contribuições ‘além dos aspectos citados’, alguns apresentando sugestões/propostas (em especial sobre quantificação de indivíduos com DF ou outros relatando aspectos emocionais e da vida diária que associam à doença e à questão do tratamento). Vários mencionaram aspectos da lei do SUS, da Constituição (sobre direitos do cidadão e deveres do Estado) e da Portaria 199, sobre doenças raras.

A seguir alguns exemplos (transcrições literais):

“Saúde é um direito de todos e dever do Estado. Vocês nunca passaram por uma situação de ter um irmão clamando por socorro com dores, quando o Estado falto com o fornecimento do medicamento. O tratamento através da reposição enzimática foi uma luz no fim do túnel e tem mantido a vida dos meu amigos.”

“Nós que trabalhamos com esses pacientes presenciamos a cada dia o sofrimento dos mesmos em conseguir um diagnóstico fechado, em média 20 anos, em conseguir junto ao MS através de judicialização a medicação, em média 12 meses e os benefícios de seu tratamento em média 02 a 03 meses (melhora de algias, anidrose), elevando assim a qualidade de suas vidas, e a esperança de sua sobrevivida. A maioria desses pacientes tem em seus relatos perdas precoce de familiares que até então desconheciam o diagnóstico de Fabry e faleceram com problemas cardíacos.”

“De acordo com a portaria 199 é direito de todos os portadores de doenças raras no brasil ter acesso ao diagnóstico e tratamento, com um parecer técnico de não incorporação vamos na contra mão do que está descrito em documento oficial.”

Ainda neste item houve várias sugestões de fundo técnico pedindo a revisão da decisão de não-incorporação baseado na revisão de critérios de uso, possibilidade de se considerar uma



reavaliação para ‘subgrupos’ que pudessem se beneficiar ‘mais’ do tratamento com TRE, revisão de critérios diagnósticos de DF (genótipo + atividade enzimática + aspectos clínicos). Exemplos a seguir (transcrição literal):

“Espero que a decisão não seja eminentemente financeira e sim técnica. Há evidências para seu uso em casos selecionados para quais deveria haver protocolo clínico de inclusão, não simplesmente negar.”

“Como a própria CONITEC relata, novos dados são necessários para apoiar a melhor decisão quanto ao início da terapia de reposição enzimática, porém a mesma comissão não especifica nenhuma ação para obter estes dados. Sugiro a criação de comissões interdisciplinares para acompanhamento, avaliação e indicação de tratamento das doenças raras. No Espírito Santo já temos um ambulatório específico para analisar estes casos e criar conhecimento regional, não dependendo da análise de estudos de outros países. Acreditamos que este possa ser um modelo para acompanhamento e tratamento desta e de outras doenças raras”

“Acredito ser importante a criação de um protocolo de tratamento de doença de Fabry envolvendo todas as particularidades da doença de Fabry, levando-se em conta o tipo de mutação, o sexo do paciente, o histórico familiar, os exames atuais, o prognóstico do paciente, criando mecanismos que direcionem para a necessidade”

“A SBGM nas suas atribuições visa a defesa do tratamento das doenças raras onde houver evidencia científica de eficácia, como no caso da doença de Fabry. Nesse sentido, algumas sugestões poderiam ser uteis na reversão da negativa deste PTC:1- Revisão dos genótipos claramente definidos como patogênicos na doença de Fabry. 2- Revisão genotípica e fenotípica de mulheres portadoras/afetadas com doença de Fabry visando critérios bem definidos de indicação ao tratamento através da terapia de reposição enzimática. 3- Estabelecimento de um grupo técnico vinculado ao Ministério da Saúde para tomada de decisão em casos em que a correlação genótipo-fenótipo ainda não esteja bem definida na literatura científica, visando revisão de dados clínicos, para definição de indicação terapêutica.4- Monitoramento anual dos pacientes que já estão em tratamento visando acompanhamento da eficácia e manutenção da indicação do mesmo.

– Anexos

Em todo o formulário, foram incluídos 72 anexos às contribuições, sendo 47 nas evidências clínicas, dez na ‘avaliação econômica’, sete no ‘impacto econômico’ e no item ‘contribuições além do aspecto citado’ foram 8.

Do total de todos os anexos, sete anexos traziam opiniões acompanhadas de referências: quatro de profissionais, dois de companhias que fabricam as medicações e um da SBGM.

Todos os 72 anexos mencionaram referências/evidências ou continham cópias de artigos,



todo o conteúdo argumentando em favor da eficácia e dos possíveis benefícios advindos do uso das tecnologias (alfa-agalsidase e beta-agalsidase) na indicação proposta (para terapia de reposição enzimática/TRE na doença de Fabry).

14.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes. A primeira se refere às características dos participantes e a segunda às contribuições acerca do relatório em consulta, que estão estruturadas em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

Foram recebidas 2.138 contribuições sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação.

– Perfil dos participantes

Das 2.138 contribuições, 2.121 (99,2%) foram de pessoas físicas e 17 de pessoas jurídicas. Ainda em relação à origem das contribuições, ‘o familiar, amigo ou cuidador de paciente’ (n= 1.192; 55,8%) contemplaram a maioria das contribuições, seguidos dos interessados no tema (n=509), profissionais de saúde (n=259) e os pacientes (n= 161).

Em termos de distribuição regional, as contribuições recebidas de experiência ou opinião das regiões Sudeste (n=1.602) e Sul (n= 352) foram as mais frequentes em termos geográficos.

Em relação às características demográficas, foram recebidas principalmente contribuições de indivíduos do sexo feminino (n = 1.326) e na faixa etária de 40 a 59 anos (n= 832).

– Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Das 2.138 contribuições recebidas de cunho experiência ou opinião, 2.004 (94%) ‘discordam totalmente’ e 41 (2%) ‘discordam parcialmente’, sendo o número total daqueles que discordam de 2.045 contribuições (96%). Abaixo seguem exemplos de contribuições (transcrição literal das contribuições):

“O tratamento com reposição enzimática vem melhorando e prolongando a vida dos pacientes com doença de Fabry. Pacientes com essa doença morrem jovens em com muitas comorbidades. Com o tratamento, eles tem a chance de ter uma vida melhor e prolongada, perto das pessoas que ama.”



“Absurdo e lastimável esta posição, pois com o uso do medicamento o severo comprometimento renal da minha filha, foram reduzindo significativamente, estando hoje nos patamares da normalidade.”

“A terapia de reposição enzimática é efetiva na redução dos desfechos clínicos da Doença de Fabry. A própria revisão do CONITEC mostra redução da dor e da cardiopatia. Trata-se de uma doença rara e de longa duração sendo assim grande do conhecimento virá de observação de coortes de pacientes. As indefinições sobre o início da terapia não podem ser recomendação para não incorporação. Muitos países como o Canadá e Inglaterra incorporaram a terapia na suas políticas de saúde.”

Das 93 (5%) opiniões favoráveis à recomendação inicial da CONITEC, apenas 30 colocaram alguma justificativa. Avaliando-se os comentários desses 30 registrados observa-se que apenas 3 indicam concordância verdadeira. Reproduzem-se as contribuições literais:

“Necessário mais estudos”

“Concordo”

Os demais são, na verdade, de não concordância com a recomendação preliminar. Daqueles que marcaram concordância e não colocaram nenhum complemento, é possível perceber, ao se ler os demais tópicos, que quase a totalidade também, é de não concordância com a recomendação preliminar da CONITEC. Um exemplo do aqui exposto: *“Vi de perto a melhora de qualidade de vida de um amigo e aluno.”*

– **Experiência com a tecnologia**

Indicaram não ter tido experiência com as tecnologias em discussão 1.811, aqueles que declararam ter alguma experiência com as tecnologias foram 224, sendo destes 112 como ‘pacientes’, seguido de 95 ‘cuidadores ou responsáveis’ e 17 como ‘profissionais de saúde’. Os demais não responderam.

Positivas

Como experiências positivas foram, em sua imensa maioria, relacionadas à ‘melhora das dores e da qualidade de vida’.

Exemplos abaixo (transcrição literal das contribuições):

“Diminuição na velocidade do declínio da função renal, da progressão da doença cardíaca e menor incidência de desfechos clínicos (16% vs 45%) no grupo tratado. Aumento da sobrevivência dos



pacientes em tratamento de forma comparativa com grupo não tratado, sendo evidenciado aumento na sobrevida (17,5 anos). Melhora da função cardíaca”

“Acompanho pacientes há alguns anos e eles tem uma estabilização da doença com poucos ou nenhum desfecho clínico”

“Paciente sente-se melhor, com mais disposição física, possibilidade de melhor controle da função renal.”

Negativas

As experiências negativas foram relatadas por apenas 124. Ao se avaliarem as respostas registradas observa-se que a imensa maioria utilizou o espaço para dizer que nada teve. Apenas 13 referiram efeitos adversos leves, um efeito adverso grave (reação alérgica grave- SIC), cinco indicaram como negativa a dificuldade de acesso e 2 a interrupção do fornecimento do tratamento que foi obtido judicialmente com piora do quadro geral.

Exemplos abaixo (transcrição literal):

“Não houve efeitos colaterais de infusão. Dificuldade de acesso a terapia que não é disponibilizada pelo SUS.”

“Apenas nos pacientes que tem reação adversa, que são de manejo acessível.”

“Não consegui notar.”

– Experiência com outra tecnologia

Apenas 65 relataram experiência com outra tecnologia para a DF, porém a análise mostrou que apenas 3 citaram outra tecnologia para tratamento primário da DF (a chaperona, Migalastat).

14.3 Avaliação global das contribuições

Em relação à literatura complementar enviada: foram 99 referências bibliográficas mencionadas (excluindo-se as repetidas). Destas, trinta e duas não haviam sido incluídas no PTC de forma direta ou indireta (quando analisadas nas revisões sistemáticas), pois não preenchiam os critérios pré-definidos nos dois processos de revisão sistemática realizados para a elaboração deste PTC: tratavam de fisiopatogenia, analisavam aspectos relacionados às mutações, eram sobre ‘screening’ e diagnóstico, ou ainda, a fase do estudo (ex. *in vitro*, fase I) ou o desenho adotado, não eram compatíveis com os critérios já mencionados, eram, por exemplo, relatos de caso, coortes,



'guidelines' ou discussões metodológicas sobre ATS.

Não houve nenhum ECR novo ou metanálise de ECRs nova. Todas as 32 referências não incluídas no PTC tiveram, ao menos, o resumo lido, ou no caso de página da web, um acesso [muitas já eram de conhecimento prévio dos consultores da CONITEC, mas não apresentavam critérios p/serem incluídas].

Foram avaliados de forma aprofundada 8 destes 32, sendo:

A) Um de estudo não randomizado [Kramer *et al* 2018] que comparava eficácia e segurança das enzimas alfa e beta-agalsidase durante desabastecimento da forma beta no mercado (o mesmo grupo avaliado já havia sido incluído em artigos de 2014 e 2016- esta 'atualização', de 2018, foi publicada após a revisão da literatura ter se encerrado). Neste havia 3 grupos não randomizados de pacientes: dois usando a forma beta nas doses de 1 mg/kg e 0,2 mg/kg e ainda, outro grupo usando a enzima alfa na dose de 0,2mg/kg. Observou-se que o declínio da DCE foi 'atenuado' naqueles mantidos com beta 1mg ou que voltaram a usá-la após o período de desabastecimento. Não houve diferença nas taxas de transplante renal e hemodiálise. Os autores mencionaram um aumento na taxa de colocação de MP nos que trocaram para alfa-agalsidase (RR 1,98), porém por não ser um ECR estas conclusões apresentam a possibilidade de serem em consequência de algum viés de alocação.

B) Uma revisão sistemática (RS) de el Dib e colaboradores [el Dib *et al.*, 2017] que não incluiu ECRs, mas sim, coortes e séries de casos.

C) Três Consensos/Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da DF.

D) E quatro coortes/séries de casos de pacientes em TRE. Os desfechos mais frequentemente abordados nesses quatro artigos eram de natureza cardíaca, renal e cerebrovascular.

- Spinelli *et al.* 2004: uma série de nove casos (7 homens, 7 casos de doença renal). Houve redução considerada significativa, na espessura do septo do ventrículo esquerdo (VE) e no volume do VE, porém de magnitude duvidosa.

- Tondel *et al.* 2013: uma série de casos, a qual apresentou uma regressão linear indicando uma correlação significativa entre dose cumulativa de TRE e remoção de depósitos de Gb3 em podócitos renais (com significado clínico incerto).

- Ortiz *et al.* 2016: uma coorte (registro) de 1044 adultos, sendo que 17% tiveram eventos clínicos classificados como graves.

- Arends *et al.* 2018: uma coorte de 387, que avaliou pacientes em uso das duas formas de enzima (248 com alfa-agalsidase e 139 com beta-agalsidase). Nesta, aqueles que não tinham hipertrofia de VE (110 casos) não se beneficiaram de TRE (com beta agalsidase em 1g/kg) ao longo de 1 ano de tratamento. Em quem já tinha hipertrofia de VE leve ou moderada (n=168), houve uma redução na massa do VE após 1 ano de tratamento. A magnitude da diminuição dependeu da massa do VE no início (P <0,001) e foi independente do sexo e do fenótipo. Em relação à função



glomerular/FG (ajustada para sexo e fenótipo), não houve diferença na taxa de declínio entre beta-agalsidase e alfa-agalsidase (fato não alterado pelo uso de IECA ou presença de proteinúria no início do estudo). Em relação a eventos clínicos (insuficiência renal estágio 5, transplante renal, colocação de desfibrilador/CDI ou marca-passo/MP, AVC, AIT e morte) não houve diferença entre os grupos.

Assim sendo, o exame da literatura complementar enviada não alterou as conclusões técnicas sobre TRE na DF expostas no PTC: a evidência em relação à segurança é ALTA (favorável); a evidência em relação à cardiopatia e à dor neuropática é MODERADA (favorável); evidência em relação à nefropatia e à qualidade de vida é BAIXA (favorável). Porém os resultados apresentados nos estudos acima mencionados, de uma forma geral, também reforçam o provável benefício da TRE na hipertrofia de VE, naqueles com alterações leves ou moderadas (sem evidência para aqueles sem alterações ou com alterações graves)— tendo sido estas evidências, e quase todas sobre TRE, produzidas em sua maioria em indivíduos do sexo masculino. É difícil, no entanto, quantificar o impacto, devido à heterogeneidade de desfechos e da aferição destes.

Considerações Finais

As sugestões mais relevantes surgidas na CP dizem respeito a:

- Definição clara de critérios **diagnóstico** da DF;
- Revisão de **genótipos** dos pacientes com diagnóstico de DF com variantes **de apresentação tardia**;
- Revisão de **critérios de definição de doença em mulheres**;
- Definição de **grupos que de acordo com a literatura tenham benefício definido**, criando **critérios claros de inclusão e exclusão para o tratamento**;
- Definição de **critérios para início do tratamento e para avaliação de resposta**;
- Realização de uma análise econômica que contemple uma comparação de custos de complicações mais frequentes da doença com o tratamento TRE.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros presentes na 70ª Reunião da CONITEC no dia 29 de agosto de 2018 deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação da alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. O plenário recomendou que fosse aberta nova demanda, com nova pergunta de pesquisa (PICO), que defina melhor os subgrupos com maior probabilidade de se beneficiar pelo tratamento de reposição enzimática. Foi assinado registro de deliberação nº 366/2018.



16. DECISÃO

PORTARIA Nº 76, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de não incorporar a alfaagalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Não incorporar a alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art.2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:
<http://conitec.gov.br/>.

Art.3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



17. REFERÊNCIAS

1. Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry Disease: structure of human alpha-galactosidase. *J Mol Biol.* 2004; 337 (2):319-35.
2. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM™. Center for medical genetics, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, MIM number: #312750. World Wide Web URL: <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
3. Wraith JE. Lysosomal disorders. *Semin Neonatol.* 2002; 7:75-83.
4. Mehta A, Ramaswami U. Fabry Disease. pp 58-62. In *Lysosomal Storage Diseases. A Practical Guide.* 2012, Editors Mehta A and Winchester B. Edited by Wiley-Blackwell. London, UK.
5. Gieselmann V. Lysosomal storage diseases. *Biochim Biophys Acta.* 1995; 1270:103-136.
6. 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 of Clin Invest.* 2004; 34:236-42.
7. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002; S2: 139-143.
8. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Fabry Disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metabol.* 2007; 30:184-192.
9. 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.* 2001; 38 (11): 750-60.
10. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry Disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2009; 11(11):790-6.
11. Wendrich K, Whybra C, Ries M, Gal A, Beck M. Neurological manifestation of Fabry Disease in females. *Contrib Nephrol.* 2001; 136: 241-244.
12. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, Hughes DA, Kampmann C, Beck M- European FOS Investigators. Natural History of Fabry Disease in females in the Fabry Outcome Survey (FOS). *J Med Genet.* 2006; 43: 347-35.
13. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U et al. Females with Fabry Disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Gen and Metabol.* 2008; 93(2):112-28.
14. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999; 281(3):249-54.
15. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H et al. High incidence of later-onset Fabry Disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006; 79 (1): 31-40.
16. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, Jong JG, Weely S et al. The frequency of lysosomal storage diseases in the Netherlands. *Hum Genet.* 1999; 105: 151-156.
17. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M et al. Fabry Disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003; 138(4): 338-46.
18. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann et al. Anderson-Fabry Disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis.* 2001; 24:715-724.
19. Martins AM, Kyosen SO, Garrote J et al. Demographic characterization of Brazilian patients included in the Fabry Registry. *Genetics and Molecular Research.* 2013; 12 (1): 136-142.
20. Citro V, Peña-García J, den-Haan H, Pérez-Sánchez H, Del Prete R et al. Identification of an Allosteric Binding Site on Human Lysosomal Alpha-Galactosidase Opens the Way to New Pharmacological Chaperones for Fabry Disease. *PLoS One.* 2016; 11(10): e0165463. doi:10.1371/journal.pone.0165463. eCollection 2016.



21. Ortolano S, Viéitez I, Navarro C, Spuch C. Treatment of lysosomal storage diseases: recent patents and future strategies. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2014; 8(1):9-25.
22. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *NEJM.* 2016; 375(6):545-55. doi: 10.1056/NEJMoa1510198.
23. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *NEJM.* 2001; 345:9-16.
24. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2001. 285(21): 2743-2749.
25. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, and Koeller D, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet.* 2017; 54(4):288-296. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104178.
26. Lee K, Jin X, Zhang K, Copertino L, Andrews L, Baker-Malcolm J et al. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry Disease. *Glycobiology.* 2003; 13 (4):305-13.
27. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ et al. Treatment of Fabry Disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2mg/kg. *PLoS One.* 2007; 2(7): e598.
28. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, Mills K, Young E et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: Effects on antibody formation and GL-3. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2008; 94:319-25.
29. Smid BE, Rombach SM, Aerts JM, Kuyper S, Mirzaian M, et al. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 69.
30. Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry Disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). *Kazuya Genet Med.* 2012; 14 (9): 779–86.
31. Pisani A, Spinelli L, Visciano B, Capuano I, Sabbatini M et al. Effects of Switching from Agalsidase Beta to Agalsidase Alfa in 10 Patients with Anderson-Fabry Disease. *JIMD Reports.* 2012, 177:41-8. DOI 10.1007/8904_2012_177.
32. Lin HY, Huang YH, Liao HC, Liu HC, Hsu TR 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; 77:190-197.
33. Weidemann F, Krämer J, Duning T, Lenders M, Canaan-Kühl S, et al. Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction Versus Treatment Switch. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25:837–849. doi: 10.1681/ASN.2013060585
34. Lenders M, Canaan-Kühl S, Krämer J, Duning T, Reiermann S, et al. Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction and Switch—2-Year Follow-Up. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27:952–962. doi: 10.1681/ASN.2015030337
35. Goker-Alpan O, Gambello MJ, Maegawa GH, Nedd KJ, Gruskin DJ et al. Reduction of Plasma Globotriaosylsphingosine Levels After Switching from Agalsidase Alfa to Agalsidase Beta as Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. *JIMD Rep.* 2016; 25: 95-106.
36. Goker-Alpan O, Nedd K, Shankar SP, Lien YH, Weinreb N 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. *JIMD Rep.* 2015; 23:7-15. doi: 10.1007/8904_2015_422.
37. Ripeau D, Amartino H, Cedrolla M, Urtiaga L, Urdaneta B et al. 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.
38. Pisani A, Bruzzese D, Sabbatini M, Spinelli L, Imbriaco M et al. Switch to agalsidase alfa after shortage of agalsidase beta in Fabry disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Genet Med.* 2017; 19 (3):275-282. doi: 10.1038/gim.2016.117.
39. Diniz D, Medeiros M, Schwartz IVD. Consequências da judicialização das políticas de saúde: custos de medicamentos para as mucopolissacaridoses. *Cad Saúde Pública.* 2012; 28 (3): 479-489.
40. Medeiros M, Diniz D, Schwartz IV. A tese da judicialização da saúde pelas elites- os medicamentos para mucopolissacaridose. *Ciêns Saúde Colet.* 2013; 18 (4):1079-88.
41. Sartori Junior D, Leivas PG, Souza MV, Krug BC, Balbinotto G, Schwartz IV. Judicialização do acesso ao tratamento de doenças genéticas raras: a Doença de Fabry no Rio Grande do Sul, Brasil. *Ciêns Saúde Colet.* 2012; 17 (10):2717-28
42. Ministério da saúde do Brasil 199, 30 de janeiro de 2014. Em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html
43. Vandvik PO, Santesso N, Akl EA, You J, Mulla S et al. Formatting modifications in GRADE evidence profiles improved guideline panelist's comprehension and accessibility to information. A randomized trial. *J Clin Epidemiol.* 2012; 65(7):748-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.11.013.
44. Schiffmann R, Hauer P, Freeman B, Ries M, Scott LJ, Polydefkis M et al. Enzyme replacement therapy and intraepidermal innervation density in Fabry Disease. *Muscle Nerve.* 2006; 34 (1):53-6.
45. Moore DF, Altarescu G, Herscovitch P, Schiffmann R. Enzyme replacement reverses abnormal cerebrovascular responses in Fabry disease. *BMC Neurol.* 2002; 2:4.
46. Moore DF, Altarescu G, Ling GS, Jeffries N, Frei KP, Weibel T et al. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry Disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke.* 2002; 33: 525-531.
47. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry Disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart.* 2008; 94(2):153-8.
48. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB et al. Globotriaosilceramida accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney International.* 2002; 62 (6):1933-46.
49. Thurberg BL, Byers RH, Granter SR, Phelps RG, Gordon RE, O'Callaghan M. Monitoring the 3-year efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry Disease by repeated skin biopsies. *Journal of Investigative Dermatology.* 2004; 122 (4): 900-8.
50. Bierer G, Balfe D, Wilcox WR, Mosenifar Z. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry Disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2006; 29 (4):572-9.
51. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M et al. Agalsidase- Beta Therapy for Advanced Fabry Disease- A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146:77-86.
52. Hughes DA, Deegan PB, Milligan A, Wright N, Butler LH et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study to assess the efficacy and safety of three dosing schedules of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2013 Jul;109(3):269-75. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.04.015.
53. Goláň L, Goker-Alpan O, Holida M, Kantola I, Klopotoski M et al. Evaluation of the efficacy and safety of three dosing regimens of Agalsidase alfa enzyme replacement therapy in adults with Fabry disease. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9:3435-44. doi: 10.2147/DDDT.S80928.



eCollection 2015.

54. Schaefer RM, Tylki-Szyanska A, Hilz MJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. *Drugs*. 2009, 69(16):2179-2205.
55. Alegria T, Vairo F, de Souza MV, Krug BC, Pereira TV, Schwartz IVD. Enzyme replacement therapy for Fabry Disease: A systematic review and meta-analysis. *Genetics and Molecular Biology*. 2012; 35 (S4):947-954.
56. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW, Hollak CEM. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *J of Inher Metabol Diseases*. 2014, 37(3):341052.
57. El Dib R, Gooma H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, et al Enzyme replacement therapy for Anderson- Fabry Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 25; 7: CD006663.
58. El Dib RP, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson- Fabry Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12 ;(5): CD006663.
59. El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson- Fabry Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28; 2: CD006663
60. Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technol Assess*. 2006; 10 (20):1-113.
61. BRASIL. IBGE. Séries Históricas e Estatísticas. População e Demografia. Projeção da população: Nascimentos (POP317). Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para o Período 1980-2050 - Revisão 2008. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 26 jan. 2018a.
62. BRASIL. ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Listas de preços de medicamentos: Preços de Medicamentos para Compras Públicas. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>>. Atualizada em 26/01/2018. Acesso em: 27 jan. 2018b.
63. FABRAZYME. Beta-agalsidase. Pó Liofilizado para Solução Injetável. Responsável Técnico Bruna Belga Cathala. São Paulo-SP: Genzyme do Brasil Ltda, 2017. Bula de Remédio.
64. REPLAGAL. Alfagalsidase. Concentrado para solução para infusão. Responsável Técnico Carla C. G. Chimikus Mugarte. São Paulo-SP: Shire Farmacêutica Brasil Ltda, 2017. Bula de Remédio.
65. BRASIL. Banco Central do Brasil. Atualizada em 09/02/2018. Disponível em: <<http://www.bcb.gov.br>>. Acesso em: 09 fev. 2018c.
66. BRASIL. Câmara De Regulação Do Mercado De Medicamentos, Secretaria-Executiva. Comunicado nº 12, de 12 de agosto de 2015. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 14 de agosto de 2015. Seção 3, pag. 5 e 6.