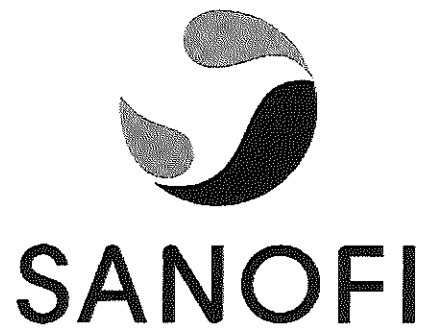




Beta-agalsidase (Fabrazyme®) para tratamento de Doença de Fabry

Parecer Técnico Científico

Fevereiro de 2020

Solicitação de incorporação de Fabrazyme® (beta-agalsidase) para o tratamento da Doença de Fabry

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda., vem respeitosamente, através do presente Parecer Técnico Científico (PTC), solicitar junto à CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde) a incorporação de Fabrazyme® (beta-agalsidase) como alternativa terapêutica para os pacientes adultos portadores da Doença de Fabry.

Autores:

HTANALYZE Consultoria e Treinamento LTDA, projeto liderado por Dr. Maicon Falavigna, sócio-diretor, com colaboração dos pesquisadores: Cinara Stein e Celina Borges Milgliavaca.

Revisado por:

Roberta Monteiro, Fernando Laredo, Erico Carmo e Roberta Faria

Declaração de conflito de interesses:

Os autores e o revisores deste documento são funcionários da Sanofi e/ou receberam honorários da mesma para a elaboração deste documento. Os autores conduziram o relatório do ponto de vista técnico de forma independente, conforme metodologia descrita e os mesmos aprovaram a versão final do documento. Os autores declaram que, apesar de trabalharem com o Ministério da Saúde em outros projetos, não discutiram previamente com nenhum servidor do Ministério informações relacionadas a esse dossiê ou se fizeram valer de qualquer informação privilegiada que pudessem ter acesso. O responsável técnico do documento se coloca à disposição para esclarecimento, de forma independente da demandante, podendo ser contactado através do e-mail maicon@htanalyze.com e telefone (51) 99440-8818.

Resumo executivo

A Doença de Fabry (DF) se caracteriza por um erro congênito ligado ao cromossomo X, o qual produz uma deficiência na enzima alfa-galactosidase A (α -GalA) que resulta no acúmulo lisossômico de globotriaosilceramida (GL-3 ou Gb3) em uma ampla variedade de células, levando a manifestações proteicas da doença.¹ Enquanto os homens são mais gravemente doentes, a maioria das mulheres heterozigotas também é afetada, embora geralmente mais tarde.²⁻⁵

Alem de causar dano progressivo e comorbidades, a doença reduz a expectativa de vida média do paciente em 20 anos para homens e 15 anos para mulheres.^{6,7} No Brasil, estima-se que aproximadamente 900 pessoas estejam em tratamento ou em espera de tratamento com TRE para Doença de Fabry.⁸

O manejo da Doença de Fabry era, inicialmente, limitado ao tratamento dos sintomas da doença, incluindo tratamentos não específicos para dor, doença renal e complicações cardíacas. Embora essas opções possam prolongar a vida dos pacientes afetados, elas não atuam na deficiência enzimática que promove o início e progressão da Doença de Fabry, pois não elimina o substrato acumulado nos tecidos dos órgãos.⁹

Da mesma forma que em outras doenças de depósito lisossômico, a terapia de reposição enzimática (TRE) foi a primeira alternativa de tratamento específico disponível para os pacientes com DF sendo utilizada para o tratamento da mesma desde 2001, através das enzimas recombinantes alfa-agalsidase e beta-agalsidase, ambas com registro no país e disponíveis comercialmente.⁸ As TRE para Doença de Fabry foram aprovadas pelas agências regulatórias em circunstâncias extraordinárias, ao igual que os tratamentos de outras doenças raras, considerando a falta de alternativas de tratamento, pelo que foi exigida a geração de evidência observacional usando registros de pacientes, os quais hoje dominam a literatura de eficácia e segurança dessas terapias.

Beta-agalsidase (Fabrazyme®) é uma forma recombinante da α -galactosidase A humana, com a mesma sequência de aminoácidos que a enzima nativa, atuando como uma fonte exógena de α -galactosidase A. É indicada no tratamento a longo prazo de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado da DF. Foi a única terapia de substituição enzimática que comprovou eficácia em desfechos renais, cardíacos, cerebrovasculares e morbimortalidade em pacientes com Doença de Fabry em um estudo randomizado, controlado por placebo.⁵⁶

A segurança e a tolerabilidade de beta-agalsidase foram suportadas por 20 anos de experiência clínica envolvendo mais de 4.000 pacientes com Doença de Fabry. Considerando a evidência disponível até o presente momento, beta-agalsidase (Fabrazyme®) é a única TRE aprovada pela FDA nos Estados Unidos.¹⁰⁻¹²

Além da descrição dos dados clínicos, foi desenvolvida neste PTC análise de custo-efetividade (custo-utilidade) onde o tratamento com beta-agalsidase representou um ganho de 0,18 AVAQ. Vale ressaltar que esses critérios apresentam desafios exclusivos para medicamentos que tratam doenças raras e ultra-raras, pois invariavelmente, resultam em estimativas de custo-efetividade que excedem os limites geralmente aceitos sabendo, porém, que o Brasil não tem até o momento um limiar estabelecido.

Na análise principal, estamos considerando que todos os pacientes elegíveis para terapia de reposição enzimática, exceto àqueles já em tratamento com alfa-agalsidase, receberiam a beta-agalsidase. Descontando a judicialização na perspectiva do SUS (federal, estadual e municipal), o impacto orçamentário seria de aproximadamente R\$ 30,9 milhões no primeiro ano, e de R\$ 192,4 milhões ao

longo de cinco anos. Descontando a judicialização na esfera federal, teríamos um impacto orçamentário estimado em R\$ 166,0 milhões no primeiro ano e em R\$ 898,7 milhões ao longo de cinco anos.

A decisão de início do tratamento com TRE já está estabelecida através de critérios clínicos em diversos consensos atuais, que respaldam a indicação de tratamento com TRE para pacientes com Doença de Fabry e sua inclusão no Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT).¹³

Existem vários exemplos de sistemas universais de saúde que hoje fornecem a TRE através de protocolos com critérios de inclusão, exclusão e interrupção baseados em evidência. Como exemplo, o NHS conta com o *Standard of Procedure* que estabelece os critérios de acesso a TRE para os pacientes na Inglaterra. Adicionalmente, os pacientes com Doença de Fabry no Canadá hoje tem acesso ao tratamento por meio dos critérios estabelecidos pela *Canadian Fabry Disease Initiative*. Já o *Life Saving Drugs Program* fornece acesso aos pacientes na Austrália. Existem também exemplos semelhantes na América Latina.

As evidências clínicas de beta-agalsidase como TRE no tratamento da Doença de Fabry, assim como o seu perfil de segurança e comprovado incremento na qualidade de vida, embasam a incorporação do medicamento e inclusão no PCDT em elaboração. Além disso, a incorporação da TRE, por reduzir a morbimortalidade da doença, é uma estratégia que promove maior eficiência ao sistema público de saúde.

O presente relatório sintetiza todas as evidências disponíveis por meio de duas revisões sistemáticas da literatura (uma para estudos primários e uma para revisões sistemáticas publicadas). Também apresenta avaliação econômica completa para beta-agalsidase (Fabrazyme®) em comparação com a história natural da doença na perspectiva do SUS com o propósito de fornecer todas as ferramentas documentais necessárias para estabelecer um Protocolo Clínico e Diretrizes de Tratamento que proporcionem acesso à beta-agalsidase para os pacientes com Doença de Fabry no Brasil.

SUMÁRIO

<i>Lista de Abreviaturas.....</i>	<i>12</i>
<i>1. Contexto.....</i>	<i>14</i>
<i>2. Descrição da Doença de Fabry.....</i>	<i>15</i>
2.1. Características gerais - Introdução.....	15
2.2. Epidemiologia	17
2.3. Classificação.....	17
2.4. Apresentação clínica	18
2.5. Diagnóstico	19
2.6. Tratamento medicamentoso específico	20
2.7. Tratamento de suporte específico	23
<i>3. Descrição da tecnologia – Beta-agalsidase.....</i>	<i>25</i>
<i>4. Revisão Sistemática da Literatura.....</i>	<i>29</i>
4.1. Objetivo	29
4.2. Metodologia	29
4.2.1. Avaliação da qualidade da revisão sistemática	29
4.2.2. Critérios de Elegibilidade.....	32
4.2.3. Busca e identificação de estudos.....	32
4.2.4. Seleção de estudos e extração de dados.....	34
4.2.5. Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência	34
4.3. Resultados	35
4.3.1. Seleção de estudos.....	35
4.3.2. Características dos estudos	37
4.3.3. Desfechos renais.....	57
4.3.4. Desfechos cardíacos	73
4.3.5. Desfechos cerebrovasculares	90
4.3.6. Desfechos compostos.....	96
4.3.7. Mortalidade.....	100
4.3.8. Qualidade de vida e desfechos reportados pelo paciente	103
4.3.9. Biomarcadores.....	111
4.3.10. Imunogenicidade e eventos adversos infusionais	125

4.3.11. Avaliação da qualidade da evidência	143
5. Análise da evidência de revisões sistemáticas.....	145
5.1. Objetivos.....	145
5.2. Metodologia	145
5.2.1. Estratégia de busca e bases de dados	145
5.2.2. Seleção dos estudos	146
5.2.3. Extração e análise de dados	147
5.2.4. Avaliação da qualidade das revisões	147
5.3. Resultados	148
5.3.1. Estudos incluídos	148
5.3.2. Sumário de resultados.....	148
5.3.3. Avaliação da qualidade das revisões	149
5.3.4. Descrição dos estudos incluídos.....	161
6. Avaliação de custo-efetividade.....	197
6.1. Questão de Pesquisa	197
6.2. Metodologia	197
6.2.1. Definição da população em estudo	198
6.2.2. Intervenção proposta no modelo.....	198
6.2.3. Comparadores	199
6.2.4. Descrição da estrutura do modelo	199
6.2.5. Parâmetros do Modelo.....	203
6.2.6. Modificações em relação ao modelo original.....	211
6.2.7. Análises de sensibilidade.....	212
6.3. Resultados principais.....	213
6.4. Resultados: análise de sensibilidade determinística	213
7. Análise do Impacto Orçamentário	217
7.1. Contexto e questão de pesquisa	217
7.2. Metodologia	217
7.2.1. Descrição do modelo	218
7.2.2. Parâmetros do modelo.....	220
7.3. Resultados	224
7.3.1. Análise principal	224

8. Avaliações por outros órgãos e agências de ATS.....	226
8.1. National Institute for Health and Care Excellence - NICE	226
8.2. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH.....	227
8.3. Pharmaceutical Benefits Scheme – Australian Government Department of Health (Austrália)	227
8.4. Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia)	227
8.5. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2018 ¹²¹	227
8.6. Diretriz do “Instituto Mexicano del Seguro Social” ¹²²	228
9. Discussão e considerações adicionais.....	230
9.1. Sobre as necessidades não atendidas	230
9.2. Sobre as evidências para risco e benefício	230
9.3. Sobre evidências farmacoeconômicas	233
10. Lista de Materiais Complementares.....	235
11. Referências	236

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Preço proposto para incorporação:	28
Tabela 2 Avaliação da qualidade da revisão sistemática de acordo com o AMSTAR-2	29
Tabela 3 Questão de pesquisa e critérios de elegibilidade	33
Tabela 4 Características dos estudos incluídos	40
Tabela 5 Características das intervenções	44
Tabela 6 Características dos pacientes na linha de base	50
Tabela 7 Taxa de filtração glomerular em adultos	59
Tabela 8 Proteinúria e creatinina sérica em adultos	64
Tabela 9 Taxas de filtração glomerular em pacientes pediátricos	69
Tabela 10 Proteinúria e níveis creatinina sérica levels em pacientes pediátricos	70
Tabela 11 Eventos renais em pacientes adultos	71
Tabela 12 Morfologia cardíaca em pacientes adultos - espessura do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo	76
Tabela 13 Massa cardíaca em pacientes adultos - massa do ventrículo esquerdo e índice da massa do ventrículo esquerdo	79
Tabela 14 Eventos cardíacos compostos reportados entre a linha de base e o seguimento em pacientes adultos	84
Tabela 15 Eventos de arritmia e fibrilação atrial relatados entre a linha de base e o seguimento em pacientes adultos	85
Tabela 16 Outros eventos cardíacos relatados entre a linha de base e o seguimento em pacientes adultos	87
Tabela 17 Eventos de arritmia e fibrilação atrial relatados entre a linha de base e o seguimento em pacientes pediátricos	89
Tabela 18 Eventos de isquemia cerebrovascular relatados entre linha de base e o seguimento em pacientes adultos	91
Tabela 19 Lesões de substância branca relatadas entre a linha de base e o seguimento em pacientes adultos	94
Tabela 20 Eventos de isquemia cerebrovascular relatados entre linha de base e o seguimento em pacientes pediátricos	95
Tabela 21 Desfechos compostos relatados entre uma linha de base e o seguimento em pacientes adultos	97
Tabela 22 Mortalidade por todas as causas relatada entre uma linha de base e o seguimento em pacientes adultos	101
Tabela 23 Dor, qualidade de vida e gravidade da doença em pacientes adultos	104
Tabela 24 Sintomas gastrointestinais em pacientes adultos	109
Tabela 25 Sintomas gastrointestinais, em pacientes pediátricos	110
Tabela 26 GL-3 plasmático em pacientes adultos	113
Tabela 27 Lyso-GL-3 plasmático em pacientes adultos	117

Tabela 28 GL-3 urinário em pacientes adultos.....	120
Tabela 29 Podócitos em pacientes adultos.....	122
Tabela 30 GL-3 plasmático em pacientes pediátricos.....	123
Tabela 31 GL-3 urinário em pacientes pediátricos.....	124
Tabela 32 Resumo dos principais resultados de imunogenicidade dos estudos incluídos.....	128
Tabela 33 Reações infusionais reportadas entre a linha de base e seguimento em pacientes adultos.....	136
Tabela 34 Reações infusionais reportadas entre a linha de base e o seguimento em pacientes pediátricos.....	139
Tabela 35 Hipersensibilidade e reações alérgicas em pacientes adultos.....	140
Tabela 36 Hipersensibilidade e reações alérgicas em pacientes pediátricos.....	142
Tabela 37 Estratégia de busca completa para a identificação de revisões sistemáticas.....	146
Tabela 38 Resumo dos principais resultados das revisões sistemáticas identificadas.....	150
Tabela 39 Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas, de acordo com a ferramenta AMSTAR.....	158
Tabela 40 Resumo dos resultados da revisão sistemática de Germain et al., 2019 (1).....	174
Tabela 41 Resumo dos resultados da revisão sistemática de Germain et al., 2019 (2).....	181
Tabela 42 Resumo dos resultados da revisão sistemática de Spada et al., 2019.....	187
Tabela 43 Componentes da questão de pesquisa.....	197
Tabela 44 Resumo das definições utilizadas no modelo.....	201
Tabela 45 Parâmetros demográficos do modelo.....	203
Tabela 46 Probabilidades de transição anual em pacientes homens com e sem terapia de reposição enzimática com beta-agalsidase.....	204
Tabela 47 Probabilidades de transição anual em pacientes mulheres com e sem terapia de reposição enzimática com beta-agalsidase.....	206
Tabela 48 Parâmetros de utilidade de acordo com estados transicionais.....	207
Tabela 49 Parâmetros para os custos das intervenções.....	207
Tabela 50 Componentes e fontes dos custos de intervenção.....	207
Tabela 51 Custos relacionados ao acompanhamento clínico-ambulatorial de pacientes com Doença de Fabry, de acordo com o estado transicional.....	208
Tabela 52 Componentes e fontes dos custos de acompanhamento ambulatorial.....	208
Tabela 53 Custos relacionados ao acompanhamento clínico-ambulatorial de pacientes com Doença de Fabry, de acordo com o estado transicional.....	209
Tabela 54 Custos com atenção especializada.....	209
Tabela 55 Demais custos do modelo.....	210
Tabela 56 Custos relacionados a internações por complicações, utilizados para estimar o custo de óbito.....	210
Tabela 57 Resultados da análise de custo-utilidade para o cenário base.....	213
Tabela 58 Resultados da análise de custo-utilidade nas análises de sensibilidade determinística.....	214

Tabela 59 Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação de beta-agalsidase	218
Tabela 60 Estimativa atual de casos de Doença de Fabry, e status de tratamento	221
Tabela 61 Projeção de pacientes candidatos ao uso de beta-agalsidase (taxa de adoção: 100%) ..	221
Tabela 62 Parâmetros de custos para a intervenção	221
Tabela 63 Projeção do custo da judicialização com beta-agalsidase	223
Tabela 64 Impacto orçamentário com a incorporação da beta-agalsidase, considerando judicialização do SUS (união, estados e municípios).....	224
Tabela 65 Impacto orçamentário com a incorporação da beta-agalsidase, considerando judicialização referente à união	224
Tabela 66 Características dos protocolos de tratamento em sistemas de saúde seletos	226

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fluxograma de inclusão de estudos.....	36
Figura 2 Fluxograma de inclusão de revisões sistemáticas	148
Figura 3 Incidência de desfechos renais em pacientes não tratados, tratados com beta-agalsidase e tratados com alfa-agalsidase, da metanálise de El Dib et al., 2017.....	168
Figura 4 Incidência de complicações cardiovasculares em pacientes não tratados, tratados com beta-agalsidase e tratados com alfa-agalsidase, da metanálise de El Dib et al., 2017.....	168
Figura 5 Incidência de complicações cerebrovasculares em pacientes não tratados, tratados com beta-agalsidase e tratados com alfa-agalsidase, da metanálise de El Dib et al., 2017.....	169
Figura 6 Estrutura do modelo.....	201
Figura 7 Análise determinística – parâmetros de custos.....	215
Figura 8 Análise determinística – parâmetros de utilidade.....	216
Figura 9 Projeção do custo da judicialização com beta-agalsidase para o SUS	223
Figura 10 Impacto orçamentário da incorporação de beta-agalsidase	225

Lista de Abreviaturas

ADA	Anticorpos antidrogas
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
AIO	Avaliação de impacto orçamentário
AIQ	Amplitude interquartil
AIT	Ataque isquêmico transitório
alfa-GalA	Alfa-galactosidase A
AVAQ	Anos de vida ajustado pela qualidade
AVC	Acidente vascular cerebral
AVG	Anos de vida ganho
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina
CC	Complicações cardíacas
CFDI	<i>Canadian Fabry Disease Initiative</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
DF	Doença de Fabry
DM	Diferença média
DP	Desvio padrão
DRC	Doença renal crônica
DS3	<i>Disease Severity Scoring System</i>
ECG	Eletrocardiograma
ECR	Ensaíos clínicos randomizados
EPVE	Espessura da parede do ventrículo esquerdo
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GL-3 ou Gb3	Globotriaosilceramida
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HVE	Hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IMVE	Índice de massa ventricular esquerda
IV	Intravenosa
LSDP	<i>Life Savig Drugs Program</i>
MSSI	<i>Mainz Severity Score Index</i>
MVE	Massa ventricular esquerda
NOS	<i>Newcastle Ottawwa Scale</i>
NR	Não reportado
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
r-hαGAL	Anticorpos contra a beta-agalsidase
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental

RM	Ressonância magnética
RPC	Relação de proteína / creatinina urinária
RR	Risco relativo
SIV	Septo interventricular
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
TGF	Taxa de filtração glomerular
TER	Terapia de reposição enzimática
VE	Ventrículo esquerdo

1. Contexto

A Doença de Fabry é uma doença grave, multissistêmica, com morbimortalidade significativa. O tratamento específico para esta doença disponível no Brasil, atualmente, é a terapia de reposição enzimática, com as enzimas recombinantes alfa-agalsidase (Replagal®) e beta-agalsidase (Fabrazyme®), ambas com registro no país e disponíveis comercialmente. O migalastate foi recentemente aprovado pela ANVISA, contudo ainda não está disponibilizado para comercialização.

A incorporação da terapia de reposição enzimática foi discutida na CONITEC em 2018, não tendo obtido recomendação favorável à sua incorporação à época. Contudo, o plenário recomendou que fosse aberta nova demanda, com nova pergunta de pesquisa, que defina melhor os subgrupos com maior probabilidade de se beneficiar pelo tratamento de reposição enzimática. No momento, o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para Doença de Fabry está em elaboração.

Isto posto, o propósito desse dossiê é fornecer evidências adicionais do ponto de vista de eficácia, efetividade, custo-efetividade e impacto orçamentário, de forma a subsidiar o público gestor à tomada de decisão.

O presente documento é composto por:

- Informações sobre a doença;
- Informações sobre a tecnologia;
- Revisão Sistemática da Literatura (original);
- Revisão de Revisões Sistemáticas da Literatura publicadas (*overview de reviews*);
- Estudo de custo-utilidade;
- Avaliação do Impacto orçamentário;
- Revisão de posicionamento de outros órgãos ou agências de ATS;
- Discussão, com considerações adicionais;
- Materiais suplementares.

2. Descrição da Doença de Fabry

2.1. Características gerais - Introdução

A Doença de Fabry (DF) se caracteriza por um erro congênito ligado ao cromossomo X a qual produz uma deficiência na enzima alfa-galactosidase A (α -GalA) que resulta no acúmulo lisossômico de globotriaosilceramida (GL-3 ou Gb3) em uma ampla variedade de células, levando a manifestações proteicas da doença.¹

Teoricamente a maioria das mulheres que carregam uma mutação no gene da Doença de Fabry deveriam de ser assintomáticas, mas surpreendentemente apenas 20-30% dessas mulheres são assintomáticas e, portanto, 70-80% têm sinais e sintomas que podem ser tão graves como os dos homens, porém de início tardio. Mesmo assim, elas também sofrem pela doença, porém, com sintomas mais variáveis que os homens.^{14,15}

Considerada uma doença rara, suas manifestações clínicas são variáveis e incluem manifestações cutâneas, corneanas, cardíacas, renais e neurológicas. A apresentação típica ocorre em pacientes que sofrem de neuropatia periférica das mãos e pés, náusea e dor abdominal. No entanto, o diagnóstico é frequentemente esquecido devido à raridade da doença. Manifestações renais incluem proteinúria e insuficiência renal progressiva, que às vezes resultam em doença renal crônica terminal. Nos adultos, há envolvimento cardíaco, renal e cerebral progressivo (ataques isquêmicos transitórios e acidente vascular cerebral), que são as principais causas de morte associadas à Doença de Fabry.

Em um registro da Doença de Fabry, que teve seu início em 1986 no Reino Unido, 98 homens e 60 mulheres portadoras obrigatórias (filhas de homens com Doença de Fabry confirmada pela deficiência de atividade da alfa-galactosidase ácida) preencheram questionários que delinearam a história natural da Doença de Fabry. A acroparestesia dolorosa, principalmente em mãos e pés, foi relatada por 77% dos homens e 70% das mulheres e foi motivo de faltas escolares e impedimento de participarem de esportes; a frequência de acidentes vasculares encefálicos foi de 24% nos homens com idade média de 40 anos e 7% nas mulheres com idade média de 42 anos; a frequência de insuficiência renal foi de 26% nos homens e 3% nas

gastrointestinais. Os pacientes com fenótipo de início tardio se caracterizam por ter idade típica de início na terceira ou quarta década de vida ou mais tarde, níveis variáveis de atividade residual da α -Gal, envolvimento de alguns órgãos e uma apresentação posterior dos sintomas em comparação com aqueles com doença clássica; os primeiros sintomas da doença clássica geralmente estão ausentes.¹²³

2.4. Apresentação clínica

Pacientes com Doença de Fabry podem apresentar um espectro de manifestações clínicas, variando desde o fenótipo clássico grave em ambos os sexos até a doença assintomática em algumas mulheres, com diversas apresentações clínicas no meio. A idade de início dos sintomas é mais consistente nos homozigotos masculinos do que nos heterozigotos femininos; aproximadamente 80% dos homens apresentam manifestações neurológicas na segunda década de vida, dermatológicas na terceira e renais e cardíacas na quinta década de vida²⁵. Homens com variantes não clássicas podem apresentar sintomas ainda mais tarde na vida, diagnosticados com cardiomegalia ou proteinúria^{26,27}.

Sinais e sintomas gerais dos três principais tipos incluem:

- Dor neuropática grave ou nos membros (acroparestesia);
- Telangiectasias e angioqueratomas, este último comumente nas áreas da virilha, quadril e periumbilical;
- Sintomas gastrointestinais, como dor abdominal, náuseas e vômitos recorrentes e diarreia ou constipação;
- Opacidades da córnea;
- Manifestações renais como proteinúria, isostenúria, poliúria e polidipsia ou insuficiência renal inexplicável;
- Outras manifestações inespecíficas, que tendem a piorar no início da idade adulta, incluem calor, frio e intolerância ao exercício e hipoidrose (ou hiperidrose);

mulheres; cardiomiopatia estava presente em 90% dessa amostra de homens e mulheres. Os sintomas gastrointestinais como dor abdominal e diarreia estavam presentes em mais de 50% da amostra.^{6,7}

Não há cura para a Doença de Fabry. A ocorrência de insuficiência e falência renais, complicações cardiovasculares e acidente vascular cerebral em pacientes afetados pela Doença de Fabry levam à morte prematura, causando uma redução na expectativa de vida de até 20 anos.^{14,15,4,16}

Um estudo publicado estimou que os custos diretos associados à Doença de Fabry foram 28.3 milhões de Euros na Itália, 6.7 na Noruega, 5.6 a 6.1 na Colômbia e 1.1 a 1.2 milhões de Euros na Bulgária.¹⁶⁻¹⁹ Entretanto, o Impacto Orçamentário total estimado é mitigado pela economia de custos médicos e de saúde associados à prevenção de morbidade e complicações em pacientes tratados com TRE. Por exemplo, reduzindo a necessidade de uma ampla gama de serviços médicos, de especialistas em diagnóstico e tratamento a outros profissionais da saúde; hospitalização; tratamento de complicações relacionadas a Fabry (por exemplo, doença renal crônica [DRC], acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio [IM]); serviços de reabilitação e cuidados de longa duração; necessidade de terapias sintomáticas à medida que a doença progride; diálise e transplante renal; aparelhos auditivos; assistência domiciliar, incluindo atendimento domiciliar e / ou enfermagem; e outros custos diretos para o sistema de saúde.^{208,21}

Além disso, evitam-se custos indiretos substanciais, como perda de produtividade para o paciente e o cuidador. Quando consideradas coletivamente, a eliminação e/ou redução desses custos diretos e indiretos com a TRE pode levar a uma redução adicional do impacto no orçamento da terapia.

A terapia de reposição enzimática (TRE) com as enzimas recombinantes da α -GAL (alfa-agalsidase ou beta-agalsidase) ou uma chaperona, o migalastate, são opções terapêuticas para indivíduos elegíveis. O migalastate foi apenas recentemente aprovado no Brasil e ainda

não está em comercialização em nosso meio, além de estar aprovado para uso apenas em pacientes com mutações específicas.

2.2. Epidemiologia

A DF é a glicosfingolipidose mais comum no mundo. Estima-se que a prevalência da Doença de Fabry clássica varie de 1 a cada 8454 para 1 a cada 117.000 homens²²⁻²⁴, e a doença é vista em todos os grupos étnicos e raciais²³. A prevalência da Doença de Fabry provavelmente está subestimada, devido a uma verificação incompleta. Isto é provável uma vez que^{23,25}:

- As manifestações da doença são inespecíficas;
- O diagnóstico geralmente não é considerado pelos médicos, dada a raridade da doença;
- O diagnóstico inicial é frequentemente feito erroneamente. Como exemplo, nos 366 pacientes europeus com Doença de Fabry que participaram do *Fabry Outcome Survey*, o atraso médio para corrigir o diagnóstico após o início dos sintomas foi estimado em 13,7 e 16,3 anos para homens e mulheres, respectivamente²⁵.

No ano de 2013, em estudo publicado por *Martins et al* a partir de dados do 'Fabry Registry', se relatou a existência de 136 casos brasileiros de DF incluídos no referido registro. No Brasil, estima-se que aproximadamente 900 pessoas estejam em tratamento ou em espera do tratamento com TRE para Doença de Fabry.⁸

2.3. Classificação

A Doença de Fabry acostuma-se classificar em dois fenótipos: clássico e início tardio. Os pacientes clássicos se caracterizam por ter idade típica de início na primeira infância, ausência de atividade residual de α -Gal (<1% da média normal); manifestações generalizadas nos sistemas de órgãos que podem levar à falência de múltiplos órgãos, apresentam dor neuropática, angioqueratomas, córnea verticilata, hipoidrose/anidrose, sintomas

- Manifestações cardíacas como hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo (HVE), fibrose miocárdica, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, anormalidades da válvula aórtica e mitral e anormalidades de condução;
- Manifestações cerebrovasculares como ataques isquêmicos transitórios e acidente vascular cerebral;

Uma avaliação da Doença de Fabry deve ser realizada em homens ou mulheres com pelo menos uma das seguintes características clínicas sugestivas do diagnóstico apresentadas acima.

2.5. Diagnóstico

Deve-se suspeitar da Doença de Fabry em pacientes com histórico familiar ou naqueles que apresentam manifestações clínicas ou anormalidades laboratoriais típicas da doença. O diagnóstico é normalmente confirmado por testes bioquímicos e/ou moleculares. A avaliação inicial deve incluir:

- história médica progressiva e revisão dos sistemas e órgãos;
- história familiar detalhada;
- exame físico cuidadoso;
- exames laboratoriais e de imagem para avaliação da função renal;
- avaliação da função cardíaca.

Nas mulheres, a HVE pode estar ausente e a ressonância magnética cardíaca (RM) pode ser necessária para identificar lesões fibróticas, que podem preceder o início da HVE²⁸.

A determinação do diagnóstico em homens é realizada através da verificação da atividade leucocitária da alfa-galactosidase A (α -GalA)^{13,14,15}

- Atividade leucocitária α -GalA praticamente indetectável: Doença de Fabry clássica que deve ser confirmada por teste genético (<3%), pode ser estabelecido um diagnóstico da Doença de Fabry clássica. O teste genético deve então ser realizado;
- Atividade leucocitária α -GalA reduzida, mas detectável (3 a 35%), deve-se considerar o diagnóstico da Doença de Fabry. Nesses pacientes, o teste genético para procurar

uma mutação causadora da doença no gene GLA deve ser realizado para confirmar o diagnóstico.

- Com atividade leucocitária α -GalA >35%, não é possível estabelecer um diagnóstico da Doença de Fabry.

Já para a determinação do diagnóstico em mulheres, são realizadas análises mutacionais genéticas do gene GLA^{27,29,30}. A verificação da atividade de α -GalA em mulheres heterozigotas não é confiável porque os heterozigotos têm níveis variáveis de atividade de α -GalA que podem se sobrepor aos níveis encontrados em controles saudáveis, assim, necessitando realizar o teste genético.

Se for constatado que o paciente possui uma variante genética de significado desconhecido, uma biópsia de um tecido ou órgão afetado com demonstração de globotriaosilceramida elevada (Gb3) por a espectroscopia de massa pode ser útil na confirmação do diagnóstico^{31,32}.

A Doença de Fabry é frequentemente diagnosticada incorretamente, dada a sua ampla variedade de manifestações clínicas inespecíficas e a relativa raridade. O diagnóstico diferencial geralmente envolve a investigação de outras condições como: condições reumatológicas, incluindo dermatomiosite ou febre reumática; doença neuropsicológica; eritromelalgia; telangiectasia hemorrágica hereditária; doença de Meniere; esclerose múltipla; colón irritado; cardiomiopatia hipertrófica idiopática; insuficiência renal de etiologia desconhecida.

2.6. Tratamento medicamentoso específico

Antes da disponibilidade das terapias de reposição enzimática, o manejo da Doença de Fabry era limitado ao tratamento dos sintomas da doença, incluindo tratamentos não específicos para dor, doença renal e complicações cardíacas. Embora essas opções possam prolongar a vida dos pacientes afetados, elas não atuam na deficiência enzimática que promove o início e progressão da Doença de Fabry. A fundamentação da Terapia de Reposição Enzimática (TRE)

consiste em restabelecer um nível de atividade enzimática suficiente para eliminar o substrato acumulado nos tecidos dos órgãos, prevenindo, estabilizando ou revertendo, assim, o declínio progressivo da função destes órgãos antes de ocorrerem lesões irreversíveis.⁹

Para os pacientes com Doença de Fabry, os principais objetivos terapêuticos da TRE são a redução dos sintomas e a prevenção de complicações tardias, como insuficiência renal, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral. Em pacientes jovens, o objetivo da TRE é prevenir o aparecimento dos sinais e sintomas clínicos da doença. Em pacientes mais velhos com doença mais avançada, o objetivo é estabilizar a progressão, reverter anormalidades patológicas subjacentes e melhorar a disfunção dos órgãos.^{27,33}

As diretrizes de tratamento para pacientes com Doença de Fabry recomendam uma abordagem multidisciplinar para o manejo da doença: uso da TRE em conjunto com medicamentos para tratar os sintomas e intervenções preventivas, com um acompanhamento abrangente por médicos especialistas, neurologistas, psiquiatras, cardiologista e nefrologista com experiência nesta condição rara. As diretrizes recomendam que o início da terapia de reposição enzimática seja precoce o suficiente para evitar complicações graves e irreversíveis em homens e mulheres.³⁴⁻³⁶

O *European Fabry Working Group* publicou as diretrizes internacionais que abordaram, entre outros temas, o consenso a respeito do início e a interrupção da TRE. O painel enfatizou a importância do início precoce do tratamento e concordou com os seguintes pontos:

- Homens assintomáticos ≥ 16 anos de idade com Doença de Fabry clássica devem receber TRE;
- Em homens com Doença de Fabry não clássica, ou mulheres com Doença de Fabry clássica, a TRE deve ser iniciada assim que surgirem os sinais precoces de envolvimento de órgãos, que sejam consistentes com a Doença de Fabry e não totalmente explicados por outras patologias;
- Em mulheres com Doença de Fabry não clássica e sinais clínicos iniciais compatíveis com a Doença de Fabry, a TRE deve ser considerada.³⁶

O mesmo recomenda que a descontinuação da TRE seja considerada conforme abaixo:

- Não conformidade com > 50% das infusões;
- Não comparecimento regular às visitas de acompanhamento;
- Reações graves à infusão, que não respondem à profilaxia (por exemplo, anafilaxia);
- Doença renal crônica terminal, sem opção de transplante renal, em combinação com insuficiência cardíaca avançada (classe IV da *New York Heart Association*);
- Doença de Fabry em estágio terminal ou outras comorbidades com expectativa de vida <1 ano;
- Declínio cognitivo grave de qualquer causa;
- Falta de resposta ao tratamento por um ano, quando a principal indicação para TRE é dor neuropática ao receber o máximo de cuidados de suporte.

Em resumo, nota-se que a TRE pode reduzir a dor neuropática associada à Doença de Fabry³⁷, reduz a deposição tecidual de Gb3 nas células endoteliais do coração, pele e na maioria dos tipos de células dos rins e, em menor escala, do músculo liso vascular. O uso de métodos quantitativos microscópicos eletrônicos mais recentes revelou que a depuração de Gb3 dos podócitos pela TRE é mais eficiente do que previamente reconhecido³⁷.

A TRE parece retardar o declínio da função renal em pacientes com menos comprometimento renal, com menor benefício quando iniciados em pacientes com doença renal mais avançada. Em homens afetados pela forma clássica (ou seja, com níveis muito baixos ou indetectáveis de α -GalA), é sugerida a utilização da terapia modificadora da doença que, na maioria dos pacientes, consiste em TRE³⁸. A TRE é indicada em todos os pacientes com manifestações clínicas e/ou evidência de lesão decorrente da DF, incluindo mulheres e homens atipicamente afetados.^{10,39-41}

Pacientes com doença renal crônica terminal devido à Doença de Fabry (incluindo aqueles que realizaram transplante renal) podem ser considerados para receber a TRE, principalmente se tiverem problemas relacionados a qualidade de vida, como dor neuropática ou sintomas gastrointestinais.

Estão disponíveis no Brasil duas formulações de α -GalA humana recombinante: alfa-agalsidase (Replagal®), produzida em uma linha celular humana geneticamente modificada,

e beta-agalsidase (Fabrazyme®), produzida em uma linha celular de ovário de hamster chinês 10,39-41.

As doses da TRE são as seguintes:

- Alfa-agalsidase (Replagal®) - 0,2 mg/kg para infusão intravenosa a cada duas semanas;
- Beta-agalsidase (Fabrazyme®) - 1 mg/kg para infusão intravenosa a cada duas semanas.

A terapia é continuada indefinidamente nessas doses.

Pacientes com doença renal devem ter avaliação da TFG e da proporção de proteína/creatinina na urina a cada três a seis meses. Pacientes com comprometimento cardíaco devem realizar eletrocardiograma a cada 6 a 12 meses. Além disso, esses pacientes devem realizar ecocardiograma anual e/ou ressonância magnética cardíaca (RM) usando um protocolo específico da Doença de Fabry durante os primeiros dois a três anos de terapia, repetidos posteriormente conforme indicado clinicamente. Em pacientes que receberão TRE, alguns especialistas testam rotineiramente os anticorpos antiagalsidase antes do início, três a seis meses após o início da TRE e anualmente a partir de então.

Os efeitos colaterais comuns da TRE incluem reações à infusão e soroconversão, estas geralmente sem consequências para o tratamento (isto é, o desenvolvimento de anticorpos para a alfa-agalsidase ou beta-agalsidase). Reações alérgicas sistêmicas são raras.

2.7. Tratamento de suporte específico

Pacientes com Doença de Fabry possuem alto risco de insuficiência renal progressiva. Além da terapia específica, os pacientes hipertensos devem receber inibidor do sistema renina-angiotensina (ARA): inibidor da enzima de conversão da angiotensina (iECA) ou bloqueador do receptor da angiotensina (BRA) ⁴². Além disso, os pacientes devem receber tratamento padrão para complicações da doença renal crônica e, quando necessário, diálise e / ou transplante.

Pacientes com manifestações cardíacas devem receber terapias padrão para doenças cardíacas, incluindo medicação antianginal para angina, terapia antiarrítmica padrão (incluindo implantação preventiva de cardioversores-desfibriladores em alguns pacientes com cardiomiopatia avançada) e terapia direcionada para insuficiência cardíaca.

Pacientes com Doença de Fabry com dor neuropática crônica podem se beneficiar do tratamento com gabapentina ou outros anticonvulsivantes, embora os dados para sua eficácia sejam escassos. Narcóticos devem ser evitados, se possível. Além disso, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) devem ser evitados, pois tendem a ser ineficazes e podem levar à toxicidade renal.

Os pacientes com Doença de Fabry podem necessitar de tratamento para outras manifestações clínicas, incluindo sintomas gastrointestinais, linfedema dos membros inferiores, depressão, telangiectasias e angioqueratomas, disfunção erétil e perda auditiva.

3. Descrição da tecnologia – Beta-agalsidase

Condição: Doença de Fabry

Princípio ativo: Beta-agalsidase

Nome comercial: Fabrazyme®

Apresentação: Fabrazyme 35 mg pó liofilizado para solução injetável - frasco-ampola contendo 37 mg de beta-agalsidase, com uma dose extraível de 35 mg após a reconstituição.

Detentor do registro: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Fabricante: Genzyme Ireland Ltd

Indicação aprovada na Anvisa: Beta-agalsidase é indicado no tratamento de longo prazo da reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado da Doença de Fabry. Fabrazyme é de uso adulto acima de 16 anos.

Indicação proposta pelo demandante: Fabrazyme é indicado para o uso no tratamento de longo prazo da reposição enzimática em pacientes acima de 16 anos com diagnóstico confirmado de Doença de Fabry.

Posologia e Forma de Administração: A dose recomendada é de 1,0 mg / kg de peso corporal, administrada a cada 2 semanas como uma infusão intravenosa (IV).

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade (anafilaxia) à beta-agalsidase ou a qualquer outro componente da fórmula.

Precauções:

Gerais: Como acontece com qualquer produto proteico administrado por via intravenosa, os pacientes podem desenvolver anticorpos contra a proteína e reações imunomediadas são possíveis. A maioria dos pacientes desenvolvem anticorpos IgG contra Fabrazyme. Os pacientes com anticorpos contra a beta-agalsidase (r-h α GAL) apresentam um risco maior de reações associadas à infusão. Os pacientes tratados com Fabrazyme podem desenvolver reações associadas à infusão, a maioria das quais são de intensidade leve a moderada. Se uma

reação associada à infusão ocorrer durante a administração de Fabrazyme, a diminuição da velocidade de infusão, a interrupção temporária e/ou a administração de antipiréticos, anti-histamínicos e/ou corticosteroides pode melhorar os sintomas. Se reações alérgicas graves ou anafilactoides ocorrerem, a interrupção imediata da administração de Fabrazyme e os padrões médicos atuais para o tratamento de emergência devem ser considerados. Os riscos e benefícios da readministração de Fabrazyme após uma reação de hipersensibilidade grave ou anafilactoide devem ser considerados. Os pacientes que tiveram um teste cutâneo positivo ou que tiveram resultados positivos para anticorpos IgE contra r-hαGAL foram redesafiados com Fabrazyme de forma bem-sucedida. A administração inicial de desafio deve ser em uma dose baixa e em uma baixa velocidade de infusão (1/2 da dose terapêutica [0,5 mg/kg] a 1/25 da velocidade padrão inicial recomendada [0,01mg/min]). Uma vez que o paciente tolere a infusão, a dose pode ser aumentada até atingir a dose terapêutica de 1 mg/kg e a velocidade de infusão pode ser aumentada titulando-se lentamente para cima, conforme tolerado.

Testes laboratoriais úteis na monitorização dos pacientes: Sugere-se que amostras basais de sangue sejam coletadas antes da primeira infusão, para servir como parâmetro para os títulos de anticorpos em caso de ocorrência de eventos adversos significativos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas: Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos ou utilizar maquinaria pesada com Fabrazyme.

Carcinogênese, mutagênese e dano à fertilidade: Não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogênico de Fabrazyme. Não foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagênico de Fabrazyme. Não foram realizados estudos para avaliar o efeito potencial de Fabrazyme na fertilidade de seres humanos. Os dados pré-clínicos não mostram riscos especiais para os seres humanos com base em estudos de segurança, farmacologia, toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva que incluíram avaliação da fertilidade e desenvolvimento embrio-fetal. Não é esperado um potencial carcinogênico ou de causar dano ao DNA.

Gravidez e Lactação: Estudos de reprodução foram realizados em ratos com doses de até 10mg/kg/dia, no estudo de fertilidade e com doses de 30 mg/kg/dia, no estudo de desenvolvimento embrio-fetal. Estes estudos não mostraram qualquer evidência de

diminuição da fertilidade ou danos para o feto decorrentes do uso de Fabrazyme. Não existem, no entanto, estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Uma vez que os estudos de reprodução animal nem sempre são preditivos da resposta humana, este medicamento deve ser utilizado durante a gravidez somente se for evidentemente necessário. Não foram realizados estudos de toxicidade perinatal. Não se sabe se Fabrazyme é secretado no leite humano. Como muitos medicamentos são secretados no leite humano, deve-se ter cuidado quando Fabrazyme é administrado a uma mulher lactante.

Categoria de Risco de Gravidez: B -Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Até o momento não há informações de que Fabrazyme possa causar doping. Não há relatos de uso abusivo ou dependência com Fabrazyme.

Eventos adversos:

- Reação muito comum ($\geq 1/10$): náusea, vômito, calafrios, pirexia, sensação de frio, cefaleia, parestesia.
- Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): Taquicardia, palpitações, lacrimejamento aumentado, dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal, desconforto gástrico, hipoestesia oral, fadiga, desconforto torácico, sensação de calor, edema periférico, dor, astenia, dor torácica, mal-estar, edema facial, hipertermia, aumento da pressão arterial, aumento da temperatura corporal, aumento da frequência cardíaca, diminuição da pressão arterial, dor nas extremidades, mialgia, dor nas costas, espasmos musculares, artralgia, tensão muscular, rigidez musculoesquelética, tonturas, sonolência, hiperestesia, sensação de queimação, letargia, dispneia, congestão nasal, aperto na garganta, sibilância, tosse, dispneia exacerbada, prurido, urticária, rash cutâneo, eritema, prurido generalizado, edema angioneurótico, edema facial, rubor, hipertensão arterial, palidez, hipotensão arterial e onda de calor.

Desde que Fabrazyme foi lançado no mercado, os efeitos colaterais que foram observados incluem:

Sensação de calor e frio, mal-estar, dores musculares e nas juntas, inchaço, congestão e corrimento nasal e baixos níveis de oxigênio. Uma vez que Fabrazyme é administrado em uma veia (via intravenosa), alguns pacientes tiveram reações no local onde o medicamento foi aplicado.

Houve um relato de reação na pele devido à inflamação dos pequenos vasos sanguíneos. Foi relatado um caso de glomerulonefrite membranosa. Um pequeno número de pacientes apresentou reações alérgicas graves que, em alguns casos foram consideradas potencialmente fatais. Os sinais e sintomas de possíveis reações alérgicas graves incluem inchaço localizado na face ou pescoço, urticária generalizada estreitamento das vias aéreas e pressão sanguínea baixa.

Alternativas disponíveis no SUS: Não há tratamento específico disponível no SUS. Além da beta-agalsidase, possuímos registrados no Brasil:

- Alfa-agalsidase
- Migalastate (sem registro CMED no momento de elaboração do dossiê)

Tabela 1 Preço proposto para incorporação:

Apresentação	Preço proposto para a incorporação	Preço máximo de venda ao governo (PMVG 0%)*
Fabrazyme® 35 mg pó liofilizado para solução injetável - frasco-ampola	R\$ 7.275,86**	R\$ 8.269,17

* CMED – 20 de fevereiro de 2020.

** Considerando cenário com obtenção de isenção de ICMS

4. Revisão Sistemática da Literatura

4.1. Objetivo

O objetivo é apresentar, utilizando metodologia de revisão sistemática da literatura, revisão dos dados publicados de eficácia, efetividade e imunogenicidade de Fabrazyme no tratamento de pacientes com Doença de Fabry.

4.2. Metodologia

Consiste em atualização de revisão sistemática original. O documento original não foi publicado, estando disponível em formato integral no Apêndice 1.

A revisão sistemática original foi conduzida em 2019, com data de busca de 13 de março de 2019. Avaliamos a qualidade da revisão sistemática original e a atualizamos, com o objetivo de fornecer evidências atualizadas que permitam embasamento para decisão a respeito da incorporação ou não do Fabrazyme no Sistema Único de Saúde.

4.2.1. Avaliação da qualidade da revisão sistemática

Avaliamos a qualidade da revisão sistemática original com o instrumento AMSTAR-2. A avaliação está apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 Avaliação da qualidade da revisão sistemática de acordo com o AMSTAR-2

Questão AMSTAR-2	Avaliação
1. <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	Sim
2. <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Não
3. <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	Sim

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Sim
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Sim
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Sim
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Sim
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Sim
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Sim
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Não
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Não foi realizada metanálise
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Não foi realizada metanálise
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Sim
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Sim
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Não foi realizada metanálise
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Sim

Em relação à essa revisão original, importante salientar que a avaliamos independentemente e julgamos que a mesma possuía qualidade e descrição de métodos satisfatórios, de forma a permitir atualização. Sobre a qualidade dessa revisão, e medidas tomadas para mitigar certos aspectos de não conformidade, descrevemos a seguir:

Em relação à questão 2, não há protocolo prévio da revisão, contudo entendemos que a questão de pesquisa, estratégia de busca, critérios de inclusão e forma de descrição dos resultados é bastante ampla. Da mesma forma, foram utilizados padrões consolidados e há transparência no relato da metodologia e resultados, assim, entendemos que, apesar do não

cumprimento dessa etapa, a probabilidade de impacto no produto é pequena. Para a atualização, seguimos a mesma metodologia utilizada na revisão original.

Em relação à questão 3, não há explícita justificativa no documento, contudo entendemos como adequados os critérios, que são bastante amplos, uma vez que Fabry é uma doença rara e há poucos estudos controlados. A decisão de excluir relatos de caso é correta uma vez que os mesmos mais frequentemente consistem em exceções da prática clínica. A decisão incluir artigos completos é justificável uma vez que resumos de congresso geralmente possuem menor qualidade, a quantidade de informação é bastante limitada, e há risco de duplicidade de pacientes em relação às publicações originais. Além disso, grande volume de informação foi identificado em estudos originais.

Em relação à questão 4, foram utilizadas as principais bases: *Embase*, *MEDLINE* e *Cochrane CENTRAL*. A busca por artigos apenas publicados após 2000 é justificável uma vez que condiz com a temporalidade do surgimento da TRE. A inclusão apenas de estudos em inglês é justificável, uma vez que, por se tratar de uma doença rara, sem particularidades regionais de interesse em relação à eficácia do tratamento, é baixa a probabilidade de artigos relevantes terem sido publicados em outras línguas. Contudo, procedemos com busca adicional na base LILACS, sem limitação de tempo ou idioma, de forma a identificar estudos de interesse no Brasil e América Latina.

Em relação à questão 9, apesar de ter sido realizada avaliação do risco de viés dos estudos originais procedemos com os seguintes passos adicionais:

- Reavaliação dos ensaios clínicos randomizados com o instrumento *Risk of Bias 2.0* (RoB 2.0)
- Avaliação da qualidade das séries de casos com instrumento JBI for case series;
- Realizamos avaliação da qualidade da evidência com o *GRADE*

Em relação às questões 11, 12 e 15, não foi realizada metanálise, o que pode ser justificado pela grande heterogeneidade dos estudos (delineamentos, comparadores, tempo de tratamento e de seguimento e desfechos).

Em relação à questão 16, apesar de não estar explícito no documento, é implícito que consiste em um relatório técnico solicitado pela fabricante do Fabrazyme. Para a atualização, o grupo possui autonomia para o uso de métodos e condução do processo, garantida pelo acordo comercial entre a contratante e a contratada.

A revisão original foi considerada de adequada qualidade para o objetivo proposto, e a decisão foi de proceder com a atualização da mesma, seguindo os mesmos métodos utilizados.

4.2.2. Critérios de Elegibilidade

A elegibilidade dos estudos foi realizada conforme critérios apresentados na Tabela 3. Os critérios da atualização são os mesmos da revisão sistemática original e guiaram a identificação e seleção dos estudos relevantes para a revisão sistemática. Apenas estudos que incluíram pacientes que beta-agalsidase (Fabrazyme®) eram de interesse, mas história natural e placebo são comparadores de interesse. Replagal® foi incluído como comparador apenas se não havia dados de outro comparador ou dados de troca terapêutica (*switch*) disponíveis. Estudos que apenas incluíram apenas placebo, história natural ou Replagal® foram excluídos. Estudos com troca terapêutica (*switch*) foram incluídos. Todas as doses e regimes terapêuticos foram incluídos.

4.2.3. Busca e identificação de estudos

A busca original na literatura foi realizada nas seguintes bases de dados: *Medline* (via *Ovid*), *Embase* (via *Ovid*), *Cochrane CENTRAL* (via *EBM Reviews – Ovid*), sendo realizada em 13 de março de 2019. A busca foi replicada em 24 de janeiro de 2020, sendo realizada com artigos publicados a partir de 2019, tendo sido realizadas modificações apenas na busca na base *Cochrane CENTRAL* adaptada de forma a ser replicada a atualização via sistema de busca da *Cochrane Library*. Os termos foram adaptados a partir de revisões sistemáticas anteriores; termos relacionados à intervenção eram amplos e genéricos, relacionados à TRE.^{37,43,44} Termos de imunogenicidade foram adicionados à busca de forma a deixá-la mais sensível, podendo ser detectados estudos sobre imunogenicidade em Fabry, mesmo sem a intervenção descrita no título ou resumo do artigo. As estratégias de busca estão descritas no Apêndice 2. Foi optado apenas pela busca de artigos publicados, não sendo incluídos resumos de congresso e dados identificados na literatura cinza.

Tabela 3 Questão de pesquisa e critérios de elegibilidade

Critério	Descrição
P – População	Pacientes com Doença de Fabry, de qualquer gênero e idade
I – Intervenção	Beta-agalsidase (Fabrazyme®)
C – Comparação	- Placebo / não tratamento - História natural da doença
O – Desfechos	- Mortalidade - Desfechos renais: taxa de filtração glomerular (TFG), proteinúria, relação de proteína / creatinina urinária (RPC), nível sérico de creatinina, diálise, doença renal em estágio terminal, transplante renal; - Desfechos cardiovasculares: hipertrofia do ventrículo esquerdo, massa ventricular do ventrículo esquerdo (MVVE), índice de massa ventricular esquerda (IMVE), espessura diastólica da parede posterior, espessura do septo ventricular, arritmia sintomática, angina, infarto do miocárdio (IM), uso de dispositivos cardiovasculares; - Desfechos cerebrovasculares: acidente vascular cerebral (AVC), ataque isquêmico transitório (AIT), lesões da substância branca; - Sintomas gastrointestinais; - Severidade da doença (avaliada pelo <i>Disease Severity Scoring System</i> - DS3 e <i>Mainz Severity Score Index</i> - MSSI); - Qualidade de vida, - Dor; - Eventos adversos; - Desenvolvimento de anticorpos
Delineamento	- Ensaio clínico (controlado ou não); - Estudos observacionais, exceto séries de casos.
Tempo	Artigos publicados a partir de 2000
Tipo de publicação	Artigos publicados em versão completa (excluídos resumos de congressos), na língua inglesa

Nota: Apenas estudos que incluíram pacientes que beta-agalsidase (Fabrazyme®) eram de interesse, mas história natural e placebo são comparadores de interesse. Replagal® foi incluído como comparador apenas se não havia dados de outro comparador ou dados de troca terapêutica (*switch*) disponíveis. Estudos que apenas incluíram apenas placebo, história natural ou Replagal® foram excluídos. Estudos com troca terapêutica (*switch*) foram incluídos. Todas as doses e regimes terapêuticos foram incluídos.

4.2.4. Seleção de estudos e extração de dados

Tanto na revisão original quanto na atualização da revisão, dois revisores, trabalhando independentemente, procederam com a seleção de artigos. Caso houvesse necessidade, era procedido com discussão com um terceiro revisor.

O processo de identificação e de seleção de estudos foram apresentados de acordo com o fluxograma sugerido pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*.⁴⁵ Sobreposição de pacientes e de publicações é um ponto de atenção em especial no caso de intervenções para doenças raras. Duplicidade de publicações foi avaliada de acordo com o número do registro de cada estudo de intervenção; qualitativamente foi considerado descrição da população estudada, local do estudo, duração do estudo e autores. Artigos complementares sobre um mesmo estudo tiveram seus dados extraídos, desde que apresentando dados complementares, contudo foram sempre considerados como pertencentes a um mesmo estudo.

Sobre a extração de dados, na revisão original foi procedido de forma independente por dois revisores, com a discussão com um terceiro revisor caso fosse necessário, estando o processo detalhado de extração de dados descrito em sua metodologia no Apêndice 1. Digno de nota, foram extraídos dados do texto e tabelas, não sendo obtido dados a partir de gráficos e figuras. Em relação ao processo de atualização, os estudos incluídos foram descritos de maneira narrativa de acordo com os desfechos avaliados, seguindo a mesma estrutura de dados tabulada na revisão original. Essa descrição foi feita por um revisor e conferida por um segundo revisor independente, com discussão com um terceiro revisor caso fosse necessário.

4.2.5. Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade da evidência dos estudos individuais, foi realizada originalmente utilizando a *Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool* (primeira versão do instrumento) para ensaios clínicos randomizados (ECR),⁴⁶ e a *Newcastle-Ottawa Scale* para estudos observacionais e para estudos clínicos não-randomizados.

Na atualização, a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi realizada utilizando a ferramenta de risco de viés da *Cochrane RoB 2.0*.⁴⁷ Importante salientar

que os ensaios clínicos avaliados anteriormente pela ferramenta anterior da *Cochrane* foram reavaliados com o RoB 2.0. Séries de caso não haviam sido avaliadas na revisão original. Na atualização, elas foram avaliadas utilizando a ferramenta *JBICritical Appraisal Tool - Checklist for Case Reports*. Os demais estudos observacionais foram avaliados utilizando a ferramenta *Newcastle Ottawa Scale* (NOS), assim como na revisão original. A avaliação do risco de viés na atualização foi realizada por um revisor, sendo conferido por um segundo revisor, com um terceiro revisor sendo consultado em casos de discrepância.

Realizamos adicionalmente a avaliação da qualidade da evidência foi avaliada de acordo com a metodologia *GRADE* (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

4.3. Resultados

Revisão sistemática original foi conduzida em 13 de março de 2019, utilizando-se de segundo revisor independente, com discussão com um terceiro revisor nos casos necessários. A busca foi atualizada em 24 de janeiro de 2020.

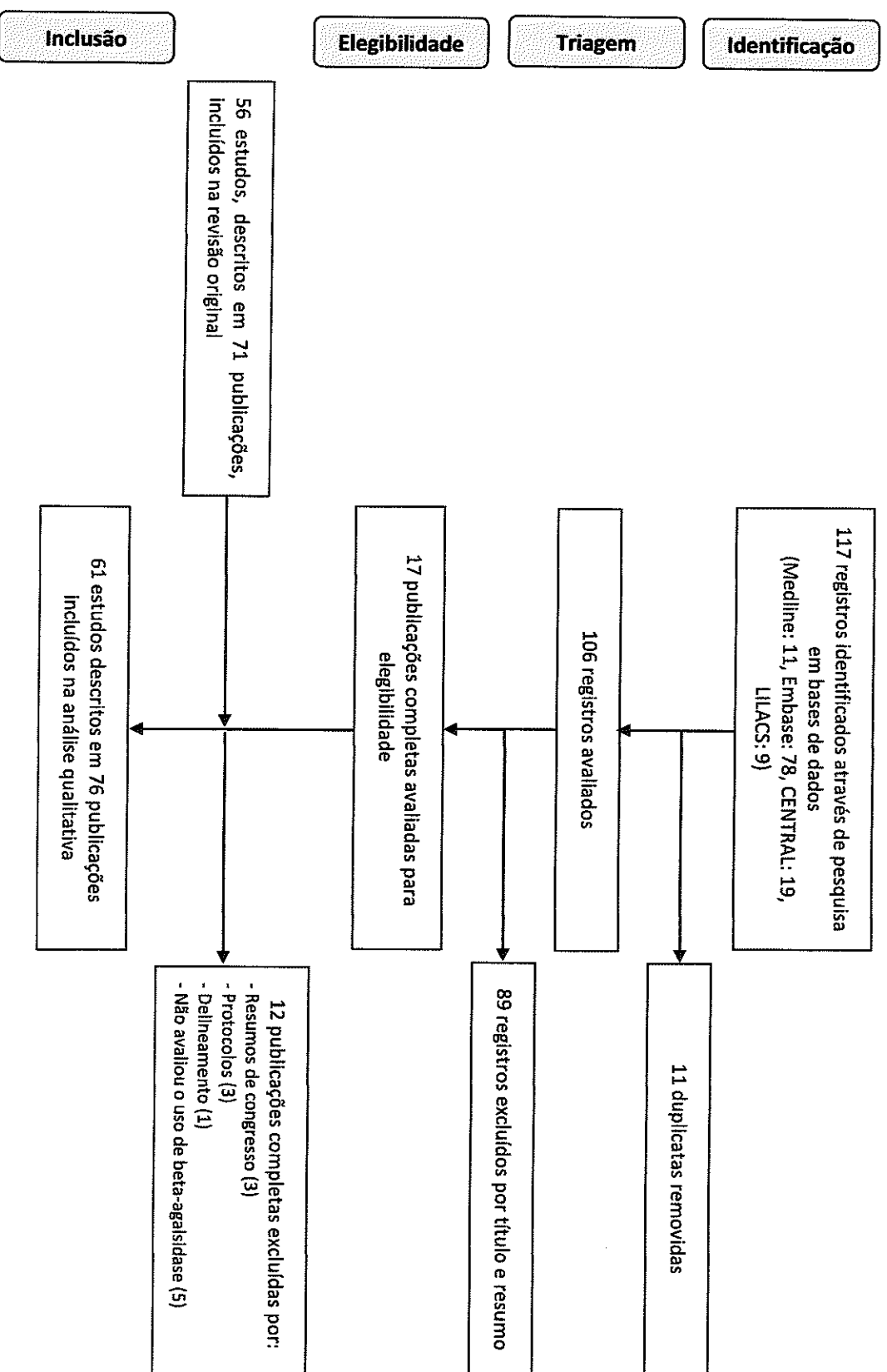
4.3.1. Seleção de estudos

A busca da revisão sistemática original foi realizada em 13 de março de 2019, sendo avaliadas 1.263 citações individuais, sendo avaliados 192 artigos completos, resultando em 71 artigos incluídos, correspondendo a 56 estudos individuais. A relação dos artigos excluídos na busca original está apresentada no Apêndice 1, como componente da revisão original.

A busca da atualização foi realizada em 24 de janeiro de 2020, sendo identificadas 117 novas referências, com 17 publicações avaliadas no formato integral, resultando em 5 novos artigos incluídos, representando 5 estudos distintos. As 12 publicações excluídas estão apresentadas no Apêndice 3.

Ao final, foram incluídos 61 estudos, correspondendo a 76 publicações. O fluxograma de seleção de estudos está apresentado na figura 1.

Figura 1 Fluxograma de inclusão de estudos



4.3.2. Características dos estudos

As características dos 61 estudos incluídos estão apresentadas na Tabela 3, incluindo os cinco estudos identificados na atualização da busca.

Os cinco novos estudos incluídos foram:

- Cerón-Rodríguez et al., 2019⁴⁸ - coorte prospectiva, com oito pacientes adultos (fenótipo incerto);
- Lenders et al., 2019 (FASTEX)⁴⁹ - coorte prospectiva, com 62 pacientes adultos (fenótipo clássico e não-clássico);
- Limgala et al., 2019 (NCT01745185)⁵⁰ - coorte prospectiva, com 27 pacientes adultos e pediátricos (fenótipo clássico e não-clássico);
- Ramaswami et al., 2019 (NCT00701415)⁵¹ – ECR fase III, com 31 pacientes pediátricos (fenótipo clássico e não-clássico);
- van der Veen et al., 2018⁵² - coorte retrospectiva, com 39 pacientes adultos (fenótipo clássico);

Estudos de intervenção

Treze estudos eram estudos de intervenção, incluindo quatro ECRs, oito estudos de intervenção não comparados, e um de aumento progressivo de dose. Em relação aos quatro ECRs, dois foram comparados com placebo, um comparou Fabrazyme® com Replagal®, e um comparou duas diferentes dosagens de Fabrazyme® (1.0 mg/kg/30d vs. 0.5 mg/kg/14d) em pacientes pediátricos. Os estudos de intervenção possuíam tamanho de amostra pequeno, variando entre 9 e 82 participantes. Esses estudos eram mais representativos de população adulta (≥18 anos), contudo Ramaswami et al (2019) e Wraith et al (2008) foram realizados apenas na população pediátrica.^{51 53} Um dos estudos de intervenção consistia em estudo de switch terapêutico, que avaliou desfechos clínicos após a troca de Replagal® para Fabrazyme®.⁵⁴ Os estudos, em sua maioria, avaliaram o fenótipo clássico.

Estudos observacionais

Fabry Disease Registry: Sete estudos analisaram dados da coorte internacional de pacientes incluídos no *Fabry Disease Registry*. Todos os estudos possuíam tamanho de

amostra igual ou superior a 130. Os dois estudos com maior tamanho de amostra são Ortiz et al (2016)⁵⁵ (N = 1,044) e Hopkin et al (2016)⁵⁶ (N = 1,411). Todos os estudos avaliaram dados de pacientes adultos com Doença de Fabry, com a exceção Hopkin et al (2016),⁵⁶ Wilcox et al (2012),⁵⁷ e Wilcox et al (2017),⁵⁸ que avaliaram uma população mista de pacientes adultos e pediátricos.

Outros estudos observacionais: Como mencionado anteriormente, sete estudos analisaram dados do *Fabry Disease Registry*; foram identificados outros 26 estudos observacionais, uni ou multicêntricos, que utilizaram TRE com Fabrazyme, sem troca (*switch*) de terapia. Em sua maioria, avaliaram pacientes adultos somente; cinco estudos analisaram dados de população mista (pacientes adultos e pediátricos), enquanto apenas um estudo avaliou dados de população pediátrica.⁵⁹

Estudos com troca terapêutica (*switch*): Foram incluídos 17 estudos observacionais nos quais houve pelo menos troca terapêutica entre as diferentes TRE antes ou durante o estudo. Em sua maioria eram avaliados pacientes adultos e com o fenótipo clássico.

Características dos tratamentos

Detalhes das características dos tratamentos em cada um dos estudos estão apresentados na Tabela 5.

Os estudos, em sua maioria, utilizavam as dosagens aprovadas das TRE (beta-agalsidase 1.0 mg/kg/14d e alfa-agalsidase 0.2 mg/kg/14d). Onze estudos reportaram uso de outras doses^{20,39,51,60-66} e quatro estudos não apresentaram informações relacionadas às doses.^{50 67-69} Dois estudos incluíram grupo placebo,^{10,11} e cinco estudos compararam pacientes com grupo com história natural da doença (não-tratados). Troca do regime terapêutico ocorreu em 18 dos 61 estudos em pelo menos um dos pacientes, sendo o mais frequente a troca de beta-agalsidase para alfa-agalsidase. A duração do tratamento variou nos estudos entre 5 meses e 10 anos.

Características dos pacientes

Detalhes das características dos pacientes em cada um dos estudos estão apresentados na Tabela 6.

A média de idade variou de 12,1 a 54,9 anos. Em sua maioria, os estudos consistiam em pacientes adultos exclusivamente. Dezesete deles consistiam em um mix de pacientes adultos e pediátricos e 4 apenas de pacientes pediátricos.

A proporção de homens variou de 36% a 100%. Vinte estudos foram realizados exclusivamente em homens, enquanto apenas cinco estudos tinham uma proporção ligeiramente superior de mulheres em relação a homens.

Tabela 4 Características dos estudos incluídos

Estudo	Deilemeamento do estudo	N	Região	Multicêntrico	Troca switch	Adultos ou crianças	Fenótipo ^a
Estudos de intervenção							
AGAL 0317 Study (16) ⁷⁰	Ensaio clínico não-controlado	21	República Tcheca, Estônia, Polônia, Eslováquia	Sim	Não	Adultos	Clássico
Eng et al, 2001a (FB9701-01) ³⁹	Ensaio clínico não-controlado, com escalonamento de dose; Fase I/II	15	EUA	Não	Não	Adultos	Clássico
Eto et al, 2005 (AGAL00799) ⁷¹	Ensaio clínico não controlado; Fase II	13	Japão	Sim	Não	Adultos e pediátrico	Clássico
Fabry Disease Clinical Trial Study Group (AGAL00800/ NCT00074984) ¹¹	ECR, Fase IV	82	EUA, Canadá, República Tcheca, Hungria, Polônia, Reino Unido	Sim	Não	Adultos	Clássico
International Collaborative Fabry Study Group (AGAL100298, AGAL00599/ NCT00074971) ¹⁰	ECR e estudo de extensão aberto; Fase III	58	EUA, França, Holanda, Porto Rico, Reino Unido	Sim	Não	Adultos e pediátrico	Clássico
Kallikokski et al, 2006 ⁷²	Ensaio clínico não-controlado	10	Finlândia	Não	Não	Adultos	Incerto
Ramaswami et al., 2019 (NCT00701415) ⁵¹	ECR, fase III	31	EUA, Argentina, Brasil, Canadá, República Tcheca, Noruega, Holanda, Polônia, Reino Unido	Sim	Não	Pediátrico	Clássico e início tardio (não clássico)
Spinelli et al, 2004 ⁷³	Ensaio clínico não-controlado	9	Itália	Não	Não	Adultos	Início tardio (não-clássico)
Tahr et al, 2007 (NCT00343577) ⁷⁴	Ensaio clínico não-controlado	11 ^b	EUA	Não	Não	Adultos	Clássico ou desconhecido/não disponível
Vedder et al, 2007 (ISECRN45178534) ⁸⁴	ECR	34	Holanda	Não	Não	Adultos	Incerto
Wraith et al, 2008 (AGAL01601/ NCT00074958) ⁸³	Ensaio clínico não-controlado	16	França, Polônia, Reino Unido, EUA	Sim	Não	Pediátrico	Clássico
Wiest et al, 2011 ⁷⁵	Ensaio clínico não-controlado	14	Alemanha	--	Não	Adultos	Incerto
Estudos de intervenção, com troca de regime terapêutico (switch)							
INFORM (AGAL19412/ NCT01650779) ⁸⁴	Fase IV, braço único	15	EUA	Sim	Sim	Adultos e pediátrico	Clássico, início tardio (não-clássico) e desconhecido
Estudos observacionais: Fabry Disease Registry (NCT00196742)							
Germain et al, 2013 ⁸⁵	Coorte prospectiva	163	Internacional	Sim	Não	Adultos	Incerto
Hopkin et al, 2016 ⁸⁶		1,411	Internacional	Sim	Não	Adultos e pediátrico	Clássico ou desconhecido
Ortiz et al, 2016 ⁸⁶		1,044	Internacional	Sim	Não	Adultos	Clássico ou desconhecido

Estudo	Delimitamento do estudo	N	Região	Multicêntrico	Troca switch	Adultos ou crianças	Fenótipo ^a
Watt et al, 2010 ^{7a}	Coorte retrospectiva	130	Internacional	Sim	Não	Adultos e pediátrico	Incerto
Wilcox et al, 2017 ⁷⁷		168	Internacional	Sim	Não	Adultos e pediátrico	Clássico, início tardio (não-clássico), não classificado/não disponível
Warnock et al, 2012 ⁷⁸		213	Internacional	Sim	Não	Adultos	Incerto
Wilcox et al, 2012 ⁸⁷		822	Internacional	Sim	Não	Adultos e pediátrico	Incerto
Estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)							
Sirrs et al, 2014 (The Canadian Fabry Disease Initiative; Cohort 1b; NCT00455104) ⁷⁹	Coorte prospectiva	92	Canadá	Sim	Sim	Adultos	Clássico
Outros estudos observacionais							
Beer et al, 2006 ⁸⁰	Coorte prospectiva	17	Alemanha	--	Não	Adultos	Grave (provavelmente clássico)
Breunig et al, 2006 ⁸¹		40 ^c	Alemanha	Não	Não	Adultos	Incerto
Cerón-Rodríguez et al., 2019 ⁴⁸		8	México	Não	Não	Adultos	Incerto
Choi et al, 2008 ⁸²		11	Coreia do Sul	Não	Não	Adultos e pediátrico	Clássico
Collin et al, 2011(Collin, 2011 #1889)		46	França	Não	Não	Adultos	Clássico
Elliott et al, 2006 ⁸⁹		34 ^d	Reino Unido	Não	Não	Adultos	Clássico
Imbricco et al, 2009 ⁸³		16 ^h	Itália	--	Não	Adultos	Incerto
Koskenvuo et al, 2008 ⁸⁴		9	Finlândia	Não	Não	Adultos	Clássico e provavelmente clássico
Linthorst et al, 2004 ⁸³		18	Holanda	Não	Não	Adultos	Clássico
Pisani et al, 2005 ⁸⁵		9	Itália	Sim	Não	Adultos	Clássico
Polltel et al, 2014(Polltel, 2014 #1915)	6	Argentina	--	Não	Adultos e pediátrico	Clássico	
Arends et al, 2018 ⁸⁶	Coorte prospectiva	387	Holanda, Reino Unido, Alemanha, Canadá	Sim	Não	Adultos	Clássico e início tardio (não-clássico)
K'im et al, 2016 ⁸¹		19	Coreia do Sul	--	Não	Adultos e pediátrico	Clássico e desconhecido
Motwani et al, 2012 ⁸⁷		66	Inglaterra	Não	Não	Adultos	Incerto
Ohashi et al, 2007 ⁸⁸		14	Japão	--	Não	Adultos e pediátrico	Clássico
Rigoldi et al, 2014 ⁸⁹		16	Itália	--	Não	Adultos	Clássico
Rombach et al, 2012 ²⁰		59 ^e	Holanda	Não	Não	Adultos	Clássico

Estudo	Delineamento do estudo	N	Região	Multicêntrico	Troca switch	Adultos ou crianças	Fenótipo*
Barikazemi et al, 2005 ⁸⁰	Série de casos	4	EUA	Não	Não	Adultos e pediátrico	Clássico
Mills et al, 2004 ⁸⁹		3	Reino Unido	Não	Não	Pediátrico	Clássico
Senocak Tasci and Bick, 2015 ⁹¹		2	Irã	Não	Não	Adultos	Incerto ¹
Siamopoulos, 2004 ⁹²		2	Grécia	Não	Não	Adultos	Clássico ¹
Tsuboi, 2007 ⁸⁸		11	Japão	Não	Não	Adultos	Clássico e início tardio (não-clássico)
Koeppel et al, 2012 ⁸³	Caso-controle	25	Alemanha	--	Não	Adultos	Incerto
MacHann et al, 2011 ⁸⁴		23	Alemanha	Não	Não	Adultos	Incerto
Outros estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)							
FFABRY ⁸⁷	Coorte prospectiva	103	França	Sim	Sim	Adultos	Clássico e início tardio (não-clássico)
Politel et al, 2016 ⁸⁵		12	Argentina	--	Sim	Adultos	Clássico
Tondel et al, 2013{Tondel, 2013 #2001}		12 ¹	Noruega	Não	Sim	Adultos e pediátrico	Clássico
Borgwardt et al, 2013 ⁸⁸	Coorte retrospectiva	10	Dinamarca	Não	Sim	Pediátrico	Clássico
Lenders et al, 2018a{Lenders, 2018 #2096}		26	Alemanha, Áustria, Suíça	Sim	Sim	Adultos	Clássico
Lenders et al, 2018b{Lenders, 2018 #2086}		24	Alemanha	Não	Sim	Adultos	Clássico
Lenders et al., 2019 (FASTEX)	Coorte prospectiva	62	Alemanha	Não	Sim	Adultos	Clássico e início tardio (não-clássico)
Lingala et al., 2019 (NCT01745185)	Coorte prospectiva	27	EUA	Não	Sim	Adultos e pediátrico	Clássico e início tardio (não-clássico)
Lin et al, 2014 ⁸⁶	Coorte retrospectiva	9	Taiwan	Não	Sim	Adultos e pediátrico	Clássico e início tardio (não-clássico)
Ripeau et al, 2017 ⁸⁷		33	Argentina, Venezuela	Sim	Sim	Adultos e pediátrico	Incerto
Vedder et al, 2008 ⁸⁵		52	Holanda, Alemanha	Sim	Sim	Adultos	Clássico, início tardio (não-clássico), e Incerto
Pisani et al, 2013 ⁸⁸	Coorte prospective e retrospectiva	10	Itália	Não	Sim	Adultos	Clássico
Tsuboi & Yamamoto, 2012{Tsuboi, 2012 #2004}		11	Japão	Não	Sim	Adultos	Clássico e início tardio (não-clássico)
van der Veen et al., 2018	Coorte retrospectiva	39	Holanda	Não	Sim	Adultos	Clássico
Weidemann et al, 2014 ⁸⁹	Coorte prospective e retrospectiva	112 ⁸	Alemanha	Sim	Sim	Adultos	Clássico e início tardio (não-clássico)
Skrunes et al, 2017 ¹⁰⁰	Série de casos	3	Noruega	Não	Sim	Adultos e pediátrico	Clássico

Notas: Dois traços (--) Indicam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos de publicações com o conjunto de dados mais completo. *a)* Fenótipo desconhecido: sem informações sobre o fenótipo nas publicações; fenótipo incerto: informação limitada para determinar fenótipo. *b)* Incluiu dois pacientes de Banikazemi et al, 2007;¹¹ *c)* Fonte: Weidemann et al, 2013;¹⁰¹ *d)* Estudo incluiu 24 controles pareados; *e)* Incluiu alguns pacientes de Vedder et al, 2007;⁶⁴ *f)* Quatro pacientes receberam Fabrazyme and um paciente switched from Replagal to Fabrazyme; *g)* Fonte: Kramer et al, 2018;¹⁰² *h)* Fonte: Messalli et al, 2012.¹⁰³

Tabela 5 Características das intervenções

Estudo	Regime terapêutico	Troca switch	Duração do tratamento (meses), média (dp)	Tempo de seguimento (meses), média (dp)	Comentários
Estudos de Intervenção					
AGAL 017 Study (AGAL01701/ NCT00196716) ⁷⁰	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d, seguido por Fabrazyme 0.3 mg/kg/14d	Não	22.1	22.1	Pacientes receberam 12 infusões de Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d por 6 meses (semanas 0–23), seguido por até 37 infusões de Fabrazyme 0.3 mg/kg/14d por 18 meses (semanas 24–96)
Eng et al, 2001a (F89701-01) ³⁹	Fabrazyme 0.3 mg/kg/14d	Não	5 infusões	Após 5 infusões	Estudo de escalonamento de dose
	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d				
	Fabrazyme 3.0 mg/kg/14d				
	Fabrazyme 1.0 mg/kg/48 h				
	Fabrazyme 3.0 mg/kg/48 h				
Eto et al, 2005 (AGAL00799) ⁷¹	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	5	5	--
Fabry Disease Clinical Trial Study Group (AGAL00800/ NCT00074984) ¹¹	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	18.4 (8.8)	35	Ao término do estudo, pacientes eram elegíveis para participar em estudo aberto de extensão de 18 meses.
	Placebo				
International Collaborative Fabry Study Group (Eng, 2001 #1895)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	5	5	Pacientes no grupo placebo utilizaram Fabrazyme no estudo de extensão
	Placebo				
	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d				
Kallioikoski et al, 2006 ⁷²	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	12	12	--
	Fabrazyme 1.0 mg/kg/30d				
Ramaswami et al, 2019 (NCT00701415)	Fabrazyme 0.5 mg/kg/14d	Não	60	60	--
Spinelli et al, 2004 ⁷³	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	12	12	--
Tahir et al, 2007 (NCT00343577) ⁷⁴	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	30.3 (9.8)	30.3 (9.8)	--
Vedder et al, 2007 (ISECRN45178534) ⁶⁴	Fabrazyme 0.2 or 1.0 mg/kg/14d	Não	≥12	≥12	Oito pacientes escolheram serem tratados com Fabrazyme at 1.0 mg/kg
	Replagal 0.2 mg/kg/14d				

Estudo	Regime terapêutico	Troca switch	Duração do tratamento (meses), média (dp)	Tempo de seguimento (meses), média (dp)	Comentários
Wraith et al, 2008 (AGAL01601/ NCT00074958)(Wraith, 2008 #2023)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	11	11	--
Wuest et al, 2011 ⁷⁵	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	13 (1)	13 (1)	--
Estudos de intervenção, com troca de regime terapêutico (switch)					
INFORM (AGAL19412/ NCT01650779) ³⁴	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Sim	6	6	Todos os pacientes receberam Fabrazyme durante o estudo. Contudo, previamente ao estudo haviam recebido Replagal 0.2 mg/kg/14d (0.3-7 anos), Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (1.6-14 anos), ou eram virgens de tratamento com TRE.
Estudos observacionais: Fabry Disease Registry (NCT00196742)					
Germain et al, 2013 ⁷⁶	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	58.8 (22.08)	58.8 (22.08)	Dose média range: ≥0.9 to <1.1 mg/kg/14d
	História natural		52.8 (25.2)	52.8 (25.2)	--
Hopkin et al, 2016(Hopkin, 2016 #1909)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	Mediana (range): Homens: 51.6 (0-133.2) Mulheres: 38.4 (0-120)	Mediana (range): Homens: 51.6 (0-133.2) Mulheres: 338.4 (0-120)	Dose média range: ≥0.9 to <1.1 mg/kg/14d
Ortiz et al, 2016 ³⁵	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	33.6 (21.6)	60	Dose média range: ≥0.9 to <1.1 mg/kg/14d
Warnock et al, 2012 ⁷⁸	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	≥24	Homens: 60 (22.8) Mulheres: 48 (19.2)	Dose média range: ≥0.9 to <1.1 mg/kg/14d
Watt et al, 2010 ⁷⁷	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	Homens: 81 (31) Mulheres: 41 (22)	Homens: 36 Mulheres: 24	Dose médias, média (dp): Homens: 1.0 (0.14) mg/kg/14d Mulheres: 0.9 (0.22) mg/kg/14d
Wilcox et al, 2012 ⁵⁷	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d ^a	Não	--	84	--
Wilcox et al, 2017 ⁵⁸	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	≥30.0	68.4 (25.2)	Dose média range: ≥0.9 to <1.1 mg/kg/14d
Estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)					
Sirrs et al, 2014 (The Canadian Fabry Disease Initiative; Cohort 1b; NCT00455104) ⁷⁹	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Sim	Mediana (AIQ): 58.9 (43.5-65.7)	Mediana (AIQ): 58.9 (43.5-65.7)	Quatro pacientes trocaram de Fabrazyme para Replagal durante período de falta do medicamento
	Replagal 0.2 mg/kg/14d				
Outros estudos observacionais					
Arends et al, 2018 ⁸⁶	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	≥9	Mediana (range): 45.6 (9.6-145.2)	Tempo de seguimento geral, mediana (range): 58.8 (9.6-172.8)
	Replagal 0.2 mg/kg/14d			Mediana (range): 62.4 (9.6-172.8)	
Banikazemi et al, 2005 ⁹⁰	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	Range: 6-7	≥36	--

Estudo	Regime terapêutico	Troca switch	Duração do tratamento (meses), média (dp)	Tempo de seguimento (meses), média (dp)	Comentários
Beer et al, 2006 ⁸⁰	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	12	12	--
Breunig et al, 2006 ⁸¹	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	≥60	Mediana (AIQ): 72 (61.2-86.4)	--
Cerdón-Rodríguez et al., 2019	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	33 (7.1)	--	--
	História natural				
Choi et al, 2008 ⁸²	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	Range: 4-27	Range: 3-9	--
Collin et al, 2011 (Collin, 2011 #1889)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	54 (4.8)	54 (4.8)	--
	História natural		--	31.2 (19.2)	
Elliott et al, 2006 ⁸⁰	Fabrazyme 1.0 or 2.0 mg/kg/14d	Não	17.1 (1.9)	17.1 (1.9)	--
Imbriaco et al, 2009 ⁸³	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	48 (7)	48 (7)	--
Klim et al, 2016 ⁶¹	Fabrazyme 0.25-1.0 mg/kg/14d	Não	97.2 (26.4)	97.2 (26.4)	Todos os pacientes receberam TRE por ≥60 meses. Pacientes receberam Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d exceto por 23 meses (de dezembro de 2009 até outubro de 2011) quando receberam 0.25 mg/kg/14d por 11 meses e 0.5 mg/kg/14d pelos 12 meses subsequentes.
	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	12	12	--
Koeppel et al, 2012 ⁸³	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	12	12	Os pacientes receberam Fabrazyme de forma continuada a partir de 2003, contudo houve interrupção de 3 meses na terapia antes da primeira avaliação, em 2004. Avaliações clínicas foram realizadas anualmente por até 3 anos (36 meses).
Koskenvuo et al, 2008 ⁸⁴	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	24	36	
	Fabrazyme 0.2 mg/kg/14d				
	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d				
Linthorst et al, 2004 ⁸³	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	Range: 6-12	12	--
	Replagal 0.2 mg/kg/14d				
	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d				
Machann et al, 2011 ⁹⁴	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	13.6 (2.2)	13.6 (2.2)	--
Mills et al, 2004 ⁸⁹	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	24	24	--
Motwani et al, 2012 ⁸⁷	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	Mediana (range): 36 (24-60)	Mediana (range): 36 (24-60)	--

Estudo	Regime terapêutico	Troca switch	Duração do tratamento (meses), média (dp)	Tempo de seguimento (meses), média (dp)	Comentários
Ohashi et al, 2007 ⁸⁸	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	--	Soronegativos, mediana: 21 Soropositivos, mediana: 30	Soropositivos considerados como a presença de qualquer formação detectável de IgG para beta-agalidase, pelo menos durante uma vez no estudo.
Pisani et al, 2005 ⁸⁵	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	24	24	--
Politel et al, 2014 (Politel, 2014 #1915)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	120	120	Devido a falta temporária de Fabrazyme, três pacientes receberam dose de 0.3 mg/kg/14d, por 10 meses em 2010.
Rigoldi et al, 2014 ⁸⁹	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	90 ^b	Range: 60-120	--
	Replagal 0.2 mg/kg/14d		108 ^b		
	História natural		--		
Rombach et al, 2012 ²⁰	Fabrazyme 0.2 mg/kg/14d	Não	≥12	12	--
	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d				
	Replagal 0.2 mg/kg/14d				
Senocak Tasci and Bick, 2015 ⁹¹	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	≥7.4	--	--
Siampopoulos, 2004 ⁹²	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Não	15	15	--
Tsuboi, 2007 ⁸⁹	Fabrazyme (dose NR)	Não	--	--	--
Outros estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)					
Borgwardt et al, 2013 ⁶⁸	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Sim	12-96	≥96	Devido a falta temporária de Fabrazyme em 2010/2011, seis dos dez pacientes receberam subsequentemente Replagal (dose NR)
	Replagal (dose NR)				
FFABRY ⁶⁷	Fabrazyme (dose NR)	Sim	93.3 ^c	--	Seis pacientes receberam Replagal/Fabrazyme, mas detalhes do switch não estão adequadamente reportados.
	Replagal (dose NR)				
	Replagal/Fabrazyme (doses NR)				
	História natural				
Lenders et al, 2018a (Lenders, 2018 #2095)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Sim	Mediana (range): 94 (7-204)	Mediana (range): 94 (7-204)	Três pacientes trocaram de Replagal para Fabrazyme
	Replagal 0.2 mg/kg/14d				
Lenders et al, 2018b (Lenders, 2018 #2096)	Fabrazyme 0.385-1.0 mg/kg/14d	Sim	62 (61)	62 (61)	Um paciente trocou o tratamento de Replagal para Fabrazyme após a terceira infusão
	Replagal 0.2 mg/kg/14d				

Estudo	Regime terapêutico	Troca switch	Duração do tratamento (meses), média (dp)	Tempo de seguimento (meses), média (dp)	Comentários
Lenders et al., 2019 (FASTEX)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Sim	80 (52)	12	--
	Replagal 0.2 mg/kg/14d		88 (39)	12	
Lingala et al., 2019 (NCT01745185)	Fabrazyme (dose NR)	Sim	--	12	Pacientes que recebiam tratamento com alfa-agalsidase e passaram a receber beta-agalsidase após a segunda visita de seguimento
		Não	--	12	Pacientes que já eram tratados com beta-agalsidase antes do início do estudo
		Não	--	12	Pacientes que passaram a receber tratamento com beta-agalsidase após o início do estudo
			--	12	Pacientes que receberam Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d inicialmente e então trocaram para Replagal 0.2 mg/kg/14d por pelo menos 12 meses
Lin et al., 2014 ⁸⁶	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Sim	Range: 0.7-88.6	Range: 0.7-88.6	Pacientes que receberam Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d por um mínimo de 48 meses trocaram para Replagal 0.2 mg/kg/14d. Pacientes receberam Replagal por um tempo mínimo de 20 meses.
	Replagal 0.2 mg/kg/14d		≥12	≥12	
Pisani et al., 2013 ⁹⁸	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Sim	≥48	48	Pacientes que receberam Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d por um mínimo de 48 meses trocaram para Replagal 0.2 mg/kg/14d. Pacientes receberam Replagal por um tempo mínimo de 20 meses.
	Replagal 0.2 mg/kg/14d		≥20	20	
Polltel et al., 2016 ⁹⁵	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Sim	94.8 ^b	144	Durante a falta temporária de Fabrazyme, dois pacientes trocaram de Fabrazyme para Replagal transitoriamente e quatro pacientes iniciaram Replagal naquele período.
	Replagal 0.2 mg/kg/14d				
Ripeau et al., 2017 ⁹⁷	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Sim	43.7 (5.4)	24	Troca de TRE (Fabrazyme para Replagal) ocorreu na linha de base
	Replagal 0.2 mg/kg/14d		24		
Skrunes et al., 2017 ¹⁰⁰	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Sim	96-120	96-120	Os três pacientes recebendo Fabrazyme trocaram para Replagal
	Replagal 0.2 mg/kg/14d				
Tondel et al., 2013 (Tondel, 2013 #2001)	Grupo de baixa dose: Fabrazyme 0.2 mg/kg/14d ou Replagal 0.2 mg/kg/14d	Sim	Mediana (range): 65 (13-99)	Mediana (range): 65 (13-99)	Quatro pacientes receberam Fabrazyme e um paciente trocou para Fabrazyme após quatro anos de Replagal 0.4 mg/kg/14d
	Grupo de alta dose: Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d ou Replagal 0.4 mg/kg/14d ou Replagal 0.2 mg/kg/semana				
Tsuboi & Yamamoto, 2012 (Tsuboi, 2012 #2004)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Sim	≥24	≥36	--
	Replagal 0.2 mg/kg/14d		≥12		

Estudo	Regime terapêutico	Troca switch	Duração do tratamento (meses), média (dp)	Tempo de seguimento (meses), média (dp)	Comentários
van der Veen et al, 2018	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Sim	116,4 (range 18 a 199,2)	--	--
Vedder et al, 2008 ⁶⁵	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Sim	≥12	≥12	Sete pacientes trocaram de agalsidase 0,2 mg/kg (Replagal, n=3; Fabrazyme, n=4) para Fabrazyme 1,0 mg/kg devido à progressão da doença.
	Fabrazyme 0,2 mg/kg/14d				
	Replagal 0,2 mg/kg/14d				
	Grupo dose regular: Fabrazyme 1,0 mg/kg/14d				
Weidemann et al, 2014 ^{98c}	Grupo de redução de dose: Fabrazyme 0,3 ou 0,5 mg/kg/14d	Sim	Mediana (range): 11 (8-15)	Mediana (range): 11 (8-15)	Pacientes receberam Fabrazyme 1,0 mg/kg/14d por um período médio (dp) de 39 (29) meses na linha de base. Mediana (range) geral de seguimento foi de 12 (8-16) meses.
	Grupo de switch: Replagal 0,2 mg/kg/14d		Mediana (range): 12 (8-16)	Mediana (range): 12 (8-16)	
	Grupo dose regular: Fabrazyme 1,0 mg/kg/14d		Mediana (range): 12 (8-16)	Mediana (range): 12 (8-16)	
	Grupo de re-switch: Replagal 0,2 mg/kg/14d, Fabrazyme 1,0 mg/kg/14d		Mediana (range): 12 (8-16)	Mediana (range): 12 (8-16)	
Fonte: Kramer et al, 2018 ¹⁰²	Grupo de switch: Fabrazyme 0,3 ou 0,5 mg/kg/14d, Replagal 0,2 mg/kg/14d	Sim	≥36	Mediana (range): 53 (38-57)	Na linha de base, todos os pacientes estavam estáveis com Fabrazyme 1,0 mg/kg/14d por um período médio de 31 (range 12-60) meses.
	Grupo de re-switch: Replagal 0,2 mg/kg/14d, Fabrazyme 1,0 mg/kg/14d				
	Grupo dose regular: Fabrazyme 1,0 mg/kg/14d				
	Grupo de switch: Fabrazyme 0,3 ou 0,5 mg/kg/14d, Replagal 0,2 mg/kg/14d				

Notas: Dots traços (--) indicam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos de publicações com o conjunto de dados mais completo. a) Dose inferida a partir dos demais estudos de registro b) Calculada; c) apesar de Kramer et al (2018) ser o estudo mais recente, incluído também na tabela Weidemann et al (2014) para mostrar os diferentes regimes terapêuticos.

Tabela 6 Características dos pacientes na linha de base

Estudo	Regime terapêutico	Adultos ou pediátrico	Fenótipo	N	Idade		Homens n (%)	Virgens de TRE, n (%)
					Média (dp)	Mediana (range)		
Estudos de intervenção								
AGAL 017 Study (AGAL01701/ NCT00196716) ⁷⁰	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d, followed by Fabrazyme 0.3 mg/kg/14d	Adultos	Clássico	21	34 (10)	35.7 (19.9-55.3)	21 (100)	21 (100)
	Fabrazyme 0.3 mg/kg/14d	Adultos	Clássico	3	41	(35-44)	3 (100)	--
	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d			3	33.7	(27-38)	3 (100)	--
	Fabrazyme 3.0 mg/kg/14d			3	34.7	(32-37)	3 (100)	--
	Fabrazyme 1.0 mg/kg/48 h			3	27	(18-37)	3 (100)	--
	Fabrazyme 3.0 mg/kg/48 h			3	35.7	(30-45)	3 (100)	--
Eto et al, 2005 (AGAL00799) ⁷¹	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos e pediátrico	Clássico	13	26.6 (5.5)	(16-34)	13 (100)	13 (100)
Fabry Disease Clinical Trial Study Group (AGAL00800/ NCT00074984) (Fonte: Banikazemi et al, 2007) ¹¹	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Clássico	51	46.9 (9.8)	--	45 (88)	51 (100)
	Placebo			31	44.3 (9.2)	--	27 (87)	31 (100)
	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d			29	32.0 (9.4)	(16-48)	27 (93)	29 (100)
International Collaborative Fabry Study Group (AGAL100298, AGAL00599/ NCT00074971)	Placebo	Adultos e pediátricos	Clássico	29	28.4 (11.4)	(17-61)	29 (100)	29 (100)
	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d			58	31.1	(17-62)	56 (97)	58 (100)
	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d			52	30.1 (10.0)	29 (17-62)	50 (96)	52 (100)
	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d			10	34 (11)	(19-49)	7 (70)	10 (100)
Kallikowski et al, 2006 ⁷²	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Incerto	16	11,3 (4,0)	12 (5-17)	16 (100)	16 (100)
	Fabrazyme 1.0 mg/kg/30d	Pediátrico						

Estudo	Regime terapêutico	Adultos ou pediátrico	Fenótipo	N	Idade		Homens n (%)	Virgens de TRE, n (%)
					Idade (dp)	Mediana (range)		
Ramaswami et al., 2019 (NCT00701415)	Fabrazyme 0.5 mg/kg/14d		Clássico e início tardio (não clássico)	15	12.0 (4,6)	12 (6-18)	15 (100)	15 (100)
Spinelli et al. 2004 ⁷³	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Início tardio (não clássico)	9	40.9 ^a	32 (25-61)	7 (78)	9 (100)
Tahir et al. 2007 (NCT00343577) ⁷⁴	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Clássico/ desconhecido (n=10); Não reportado (n=1)	11	--	37.1 (18.3-56.7)	8 (73)	11 (100)
Vedder et al. 2007 (ISCRN45178534) ⁶⁴	Fabrazyme 0.2 or 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Incerto	16	48 ^a (14)	47 (24-76)	9 (56)	16 (100)
	Replagal 0.2 mg/kg/14d			18	42 ^a (13)	44 (19-60)	9 (50)	18 (100)
Wraith et al. 2008 (AGAL01601/ NCT00074958)(Wraith, 2008 #2023)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Pediátrico	Clássico	16	12.1 (2.5)	11.7 (8.5-16.0)	14 (88)	16 (100)
Wuest et al. 2011 ⁷⁵	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Incerto	14	42 (8)	(32-55)	11 (79)	14 (100)
Estudos de intervenção, com troca de regime terapêutico (switch)								
INFORM (AGAL19412/ NCT01650779) ⁵⁴	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos (n=10); pediátrico (n=5) ^b	Clássico (n=12); Início tardio (não clássico) (n=2); desconhecido (n=1)	15	28.5 (16.1)	24 (5-61)	15 (100)	0 (0) ^c
	História natural							
Estudos observacionais: Fabry Disease Registry (NCT00196742)								
Germain et al. 2013 ⁷⁶	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Incerto	115	37.5 (10.4)	37 (19-74)	115 (100)	115 (100)
	História natural			48	36.9 (12.5)	36 (20-68)	48 (100)	48 (100)
Hopkin et al. 2016 (Hopkin, 2016 #1909)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos e pediátrico	Clássico ou desconhecido	1,411	Homens: 35 (14.2) Mulheres: 44 (14.3)	--	969 (69)	1,411 (100)
Ortiz et al. 2016 ⁵⁵	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Clássico ou desconhecido	1,044	--	40 (IQR:31-50)	641 (61)	1,044 (100)
Warnock et al. 2012 ⁷⁸	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Incerto	213	--	Homens: 38 Mulheres: 43	151 (71)	213 (100)
Watt et al. 2010 ⁷⁷	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos e pediátrico	Incerto	130	Homens: 33 (11.5) Mulheres: 46 (12.2)	Homens: 33 (16-66) Mulheres: 48 (15-71) ^d	71 (55)	130 (100)
Wilcox et al. 2012 ⁵⁷	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos e pediátrico ^e	Incerto	822	--	--	571 (69)	822 (100)

Estudo	Regime terapêutico	Adultos ou pediátrico	Fenótipo	N	Idade		Homens n (%)	Virgens de TRE, n (%)
					Média (dp)	Mediana (range)		
Wilcox et al, 2017 ⁵⁸	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos e pediátrico	Clássico (n=94); Início tardio (não-clássico) (n=10); not classified (n=17); não reportado (n=23); não disponível (n=24)	168	43.3 (14.5) ^f	--	0	168 (100)
Estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)								
Sirrs et al, 2014 (The Canadian Fabry Disease Initiative; Cohort 1b) ⁷⁹	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Clássico	30	47.6 (15.6)	--	37 (40)	92 (100)
	Replagal 0.2 mg/kg/14d			62				
Outros estudos observacionais								
Arends et al, 2018 ⁸⁶	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Clássico (n=278); Início tardio (não-clássico) (n=109)	139	46 (15)	--	78 (56)	139 (100)
	Replagal 0.2 mg/kg/14d			248	46 (15)	--	116 (47)	248 (100)
Banikazemi et al, 2005(Banikazemi, 2005 #1876)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos (n=3); pediátrico (n=1)	Clássico	4	31 ^a	(17-40)	4 (100)	4 (100)
Beer et al, 2006(Beer, 2006 #1879)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Grave (provavelmente clássico)	17	41 (8)	--	17 (100)	--
Breunig et al, 2006(Breunig, 2006 #1882)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Incerto	40	40 (9)	--	31 (77.5)	40 (100)
Cerdón-Rodríguez et al., 2019	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Incerto	2	25.5 (3.5)	25.5 (23-28)	2 (100)	2 (100)
	História natural			6	23.5 (4.1)	23 (19-29)		6 (100)
Chol et al, 2008(Chol, 2008 #1888)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos (n=9); pediátrico (n=2)	Clássico	11	28.6 (11.89)	(13-48)	8 (73)	11 (100)
Collin et al, 2011(Collin, 2011 #1889)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Clássico	30	34.9 (12.3)	--	28 (33)	30 (100)
	História natural			16	31.6 (12.7)	--	15 (94)	16 (100)
Elliott et al, 2006(Elliott, 2006 #2066)	Fabrazyme 1.0 or 2.0 mg/kg/14d	Adultos	Clássico	10	53.8 (10.9)	(43-82)	10 (100)	10 (100)
Imbricco et al, 2009(Imbricco, 2009 #1914)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Incerto	16	39 (12)	--	10 (63)	16 (100)
Kim et al, 2016(Kim, 2016 #1924)	Fabrazyme 0.25-1.0 mg/kg/14d	Adultos (n=15); pediátrico (n=4)	Clássico (n=18) desconhecido (n=1)	19	31.6 ^a	(8.4-48.1)	15 (79)	19 (100)

Estudo	Regime terapêutico	Adultos ou pediátrico	Fenótipo	N	Idade		Homens n (%)	Virgens de TRE, n (%)
					Média (dp)	Mediana (range)		
Koepe et al, 2012 (Koepe, 2012 #2210)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Incerto	25	40 (9)	(18-55)	21 (84)	--
Koskenvuo et al, 2008 (Koskenvuo, 2008 #1926)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Clássico (n=3); provavelmente clássico (n=6)	9	41.4	(20-65)	5 (56)	9 (100)*
Linthorst et al, 2004 (Linthorst, 2004 #2102)	Fabrazyme 0.2 mg/kg/14d	Adultos	Clássico	6	--	--	5 (83)	6 (100)
	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d			5	--	--	5 (100)	5 (100)
	Replagal 0.2 mg/kg/14d			7	--	--	6 (86)	7 (100)
Machann et al, 2011 (Machann, 2011 #1941)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Incerto	8	43 (8)	--	8 (100)	8 (100)
Mills et al, 2004 (Mills, 2004 #1950)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Pediátrico	Clássico	3	13*	13 (11-15)	3 (100)	3 (100)
Motwani et al, 2012 (Motwani, 2012 #1952)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Incerto	66	42 (14)	--	44 (67)	66 (100)
Ohashi et al, 2007 (Ohashi, 2007 #2158)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos e pediátrico	Clássico	14	--	Seronegative: 26 (5-58) Seropositive: 37 (16-61)	14 (100)	--
Pisani et al, 2005 (Pisani, 2005 #1967)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Clássico	9	45.3*	47 (26-60)	8 (89)	9 (100)
Politei et al, 2014 (Politei, 2014 #1915)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos (n=5); pediátrico (n=1)	Clássico	6	--	(17-50)	4 (67)	6 (100)
Rigoldi et al, 2014 (Rigoldi, 2014 #1973)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Clássico	2	--	45-56	2 (100)	2 (100)
	Replagal 0.2 mg/kg/14d			9	27.8	24 (17-50)	9 (100)	9 (100)
	História natural			5	38.4	42 (26-48)	5 (100)	5 (100)
Rombach et al, 2012 (Rombach, 2012 #2122)	Fabrazyme 0.2 mg/kg/14d	Adultos	Clássico	59	--	Homens: (17.0-65.3) Mulheres: 45.6 (15.9-71.5)	29 (49)	59 (100)
	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d				--		0 (0)	2 (100)
	Replagal 0.2 mg/kg/14d				--		2 (100)	2 (100)
Senocak Tasci and Bick, 2015 (Senocak Tasci, 2015 #1985)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Incerto	2	--	(26-29)	0 (0)	2 (100)
Siamopoulos, 2004 (Siamopoulos, 2004 #2150)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Clássico	2	--	(50-51)	2 (100)	2 (100)
Tsuboi, 2007 (Tsuboi, 2007 #2003)	Fabrazyme (dose NR)	Adultos	Clássico e início tardio (não-clássico)	11	50.1	53 (28-67)	5 (45)	11 (100)

Estudo	Regime terapêutico	Adultos ou pediátrico	Fenótipo	N	Idade		Homens n (%)	Virgens de TRE, n (%)
					Média (dp)	Mediana (range)		
Outros estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)								
Borgwardt et al, 2013(Borgwardt, 2013 #2065)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Pediátrico	Clássico	10	12.3	(9-16)	6 (60)	10 (100)
	--			--	--	--	--	
FFABRY(Mauhin, 2018 #2108)	Fabrazyme (dose NR)	Adultos	Clássico e início tardio (não-clássico)	25	52.5	--	0	25 (100)
	Replagal (dose NR)		Clássico	29	40.1	--	29 (100)	29 (100)
	Replagal/Fabrazyme (doses NR)		Início tardio (não-clássico)	16	54.9	--	16 (100)	16 (100)
	História natural		Clássico e início tardio (não-clássico)	25	47.9	--	0	25 (100)
			Clássico (n=5) início tardio (não-clássico)	8	33.2	--	8 (100)	8 (100)
			Clássico	15	44	(19-53)	15 (100)	12 (80) ^b
Lenders et al, 2018a(Lenders, 2018 #2095)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Clássico	11		(19-70)	11 (100)	11 (100)
Lenders et al, 2018b(Lenders, 2018 #2096)	Fabrazyme 0.385-1.0 mg/kg/14d	Adultos	Clássico	12	43 (13)	(18-66)	12 (100)	11 (92) ⁱ
	Replagal 0.2 mg/kg/14d			12		(22-59)	12 (100)	12 (100)
Lenders et al., 2019 (FASTEX)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Clássico e início tardio (não clássico)	26	48,8 (15,2)	--	22 (61)	4 (15)
	Replagal 0.2 mg/kg/14d			36	48,9 (16,0)		12 (54)	11 (30)
Lingala et al., 2019 (NCT01745185)	Fabrazyme (dose NR)	Adultos e pediátricos	Clássico e início tardio (não clássico)	27	31 (17)	(8-59)	12 (44)	5 (18)
	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos (n=8); pediátrico (n=1)	Clássico (n=3) início tardio (não-clássico) (n=6)	9	43.3 ^a	42.8 ^a (14.4-66.7)	9 (100)	9 (100)
Lin et al, 2014(Lin, 2014 #1935)	Replagal 0.2 mg/kg/14d	Adultos	Clássico	10	44 (5)	(38-56)	7 (70)	10 (100)
Pisani et al, 2013(Pisani, 2013 #1968)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Clássico	8	31.5 ^a	26.5 ^a (18-50)	6 (75)	8 (100)
	Replagal 0.2 mg/kg/14d			4	32 ^a	21.5 ^a (21-52)	2 (50)	4 (100)
Polltel et al, 2016(Polltel, 2016 #1969)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Clássico	2	33.5 ^a	26 ^a (21-46)	2 (100)	2 (100)
	Replagal 0.2 mg/kg/14d							
	Fabrazyme re-switch							

Estudo	Regime terapêutico	Adultos ou pediátrico	Fenótipo	N	Idade		Homens n (%)	Virgens de TRE, n (%)
					Média (dp)	Mediana (range)		
Ripeau et al, 2017(Ripeau, 2017 #2121)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos e pediátrico	Incerto	33	28.7 (SEM 2.1)	(5.7-55.0)	23 (70)	33 (100)
	Replagal 0.2 mg/kg/14d (switch de Fabrazyme para Replagal)				32.4 (SEM 2.0)	(10.0-55.9)		0 (0)
Skrunes et al, 2017(Skrunes, 2017 #2129)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos (n=1) pediátrico (n=2)	Clássico	3	--	11 (7-18)	2 (67)	3 (100)
	Fabrazyme re-switch				--	--		
Tondel et al, 2013(Tondel, 2013 #2001)	Grupo de baixa dose: Fabrazyme 0.2 mg/kg/14d ou Replagal 0.2 mg/kg/14d	Adultos e pediátrico	Clássico	6	--	18.2 (10.6-25.7)	11 (92)	6 (100)
	Grupo de alta dose: Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d ou Replagal 0.4 mg/kg/14d ou Replagal 0.2 mg/kg/semana				--	17 (7.7-26.3)		6 (100)
Tsuboi & Yamamoto, 2012(Tsuboi, 2012 #2004)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Clássico e início tardio (não-clássico)	11	--	--	4 (36)	11 (100)
	Replagal 0.2 mg/kg/14d (troca de Fabrazyme para Replagal)				47.3 (14.3)	--		0 (0)
van der Veen et al., 2018	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Clássico	15	--	--	15 (100)	0
	Replagal 0.2 mg/kg/14d			6	--	--	6 (100)	0
Vedder et al, 2008(Vedder, 2008 #2008)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Adultos	Clássico, início tardio (não-clássico), e incerto	21	--	48 (27-70)	10 (48)	21 (100)
	Fabrazyme 0.2 mg/kg/14d			13	--	49 (25-73)	8 (62)	13 (100)
	Replagal 0.2 mg/kg/14d			18	--	47 (19-62)	10 (56)	18 (100)
	Grupo dose regular: Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d			38	46.1 (12.4)	--	26 (68)	0 (0)
Weidemann et al, 2014	Grupo de redução de dose: Fabrazyme 0.3 ou 0.5 mg/kg/14d	Adultos	Clássico (n=103); início tardio (não-clássico) (n=2)	29	45.1 (13.7)	--	19 (64)	0 (0)
	Grupo de switch: Replagal 0.2 mg/kg/14d			38	44.7 (12.9)	--	17 (45)	0 (0)
	Regular-dose group: Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d			37	42 (13)	--	29 (78)	0 (0)
	Grupo de re-switch: Replagal 0.2 mg/kg/14d, Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d			37	48 (12)	--	21 (57)	0 (0)

Estudo	Regime terapêutico	Adultos ou pediátrico	Fenótipo	N	Idade		Homens n (%)	Virgens de TRE, n (%)
	Grupo de switch: Fabrazyme 0.3 ou 0.5 mg/kg/14d, Replagal 0.2 mg/kg/14d			38	Média (dp)	Mediana (range)	19 (50)	0 (0)
					43 (13)	--		

Notas: Dots traços (--) Inditam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos de publicações com o conjunto de dados mais completo. a) Calculada b) Pacientes ≤20 anos na primeira infusão/ c) Todos os pacientes receberam previamente Replagal® 0.2 mg/kg/14d (n=9) ou eram virgens de tratamento (n=6); d) Idade ao início do tratamento; e) Valor assumido; detalhes de idade não descritos adequadamente f) baseado em pacientes que tiveram dor abdominal; g) Todos os pacientes receberam TRE a partir de 2003, mas houve cessação de 3 meses antes da primeira avaliação em 2004; h) Três pacientes trocaram de Replagal® para Fabrazyme®; i) Um paciente trocou de Replagal® para Replagal® para Fabrazyme®; j) dados basais do estudo comparado; k) apesar de Kramer et al (2018) ser o estudo mais recente, incluído também na tabela Weidemann et al (2014) para mostrar os diferentes regimes terapêuticos

4.3.3. Desfechos renais

Aspectos principais

- Taxa de filtração glomerular e proteinúria foram os desfechos renais mais comumente reportados;
- **A maioria dos estudos suporta o benefício em relação à função renal com o uso de beta-agalsidase 1 mg/kg/14d;**
- Estudos de intervenção e estudos observacionais mostram que níveis de creatinina sérica, TFG e proteinúria permanecem relativamente estáveis com o uso beta-agalsidase;
- Estudos de *switch* terapêutico mostraram que pacientes que permaneciam com beta-agalsidase eram mais propensos a permanecer com a função renal estável, enquanto a troca para alfa-agalsidase estava associada a perda de função renal. Estabilização da função renal era obtido com retorno para beta-agalsidase. Contudo, não há significância estatística;
- **A necessidade de iniciação de diálise crônica e de transplante renal eram inferiores em pacientes em uso de beta-agalsidase quando comparado com a história natural/placebo;**
- A maioria dos estudos envolviam adultos, com fenótipo clássico. Maior volume de informação disponível para homens;
- Há escassez de resultados na população pediátrica.

Ao total, 28 estudos relataram dados relacionados a desfechos renais, contidos em 36 publicações. Os resultados relacionados aos desfechos renais são apresentados na Tabela 7 a Tabela 11.

Em relação aos desfechos renais, estudos mostram que a taxa de filtração glomerular (TFG), proteinúria e níveis séricos de creatinina permaneceram relativamente estáveis em pacientes tratados com Fabrazyme. Dos cinco estudos de intervenção que avaliaram TFG: dois estudos de braço único mostraram uma TFG estável entre a avaliação basal e o tempo de seguimento com Fabrazyme®; um dos estudos de extensão de fase III do grupo *International Collaborative Fabry Study* mostrou que o declínio médio da TFG foi menor no grupo

Fabrazyme® em comparação ao grupo placebo; outro estudo de extensão mostrou um declínio menor na TFG estimada em pacientes com comprometimento renal basal baixo (em comparação com aqueles com comprometimento renal alto) após o início da Fabrazyme® com tempo de seguimento curto (54 meses) e tempo de seguimento longo (120 meses). Em relação aos estudos observacionais, dois estudos compararam a trajetória da TFG entre homens e mulheres e observaram um declínio mais severo nos homens afetados quando comparado com as mulheres durante o tratamento com Fabrazyme®. Estudos com switch terapêutico (ou seja, estudos nos quais pelo menos um paciente alternou entre as terapias de reposição enzimática antes ou durante o estudo) mostraram que os pacientes que permaneceram com Fabrazyme® 1,0 mg/kg/14d apresentaram uma função renal estável ao longo do tempo, enquanto os pacientes que realizaram troca para a terapia de reposição enzimática diferente (e/ou com redução da dose) demonstraram declínio significativo da inclinação da TFG estimada ao longo do tempo. Além disso, os pacientes que foram previamente alocados para uma terapia de reposição enzimática diferente (e/ou tiveram a dose reduzida) e voltaram para o tratamento Fabrazyme® 1,0 mg/kg/14d tiveram uma atenuação do declínio da inclinação da TFG estimada (estatisticamente significativa).

Quando avaliado os eventos renais, um estudo observacional comparado reportado no início da diálise crônica mostrou que os pacientes tratados com Fabrazyme® eram menos propensos a precisar de diálise crônica em comparação com os pacientes que não receberam tratamento (isto é, história natural). Os estudos não-comparados mostraram taxas baixas de diálise e transplante renal em pacientes realizando tratamento com Fabrazyme®. Em um estudo, dois pacientes que receberam transplante renal tiveram doença renal em estágio terminal, necessitando de diálise antes do início do tratamento. Em outro estudo, um paciente que recebeu transplante renal sofreu um declínio significativo da função renal durante a escassez global de Fabrazyme®. Já os dados renais de pacientes pediátricos são limitados, mas a função renal parece estável em crianças tratadas com Fabrazyme®.

Tabela 7 Taxa de filtração glomerular em adultos

Estudo	Definição	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	TFG na linha de base	TFG no seguimento	Varição anual da TFG	p value ^a
Estudos de intervenção								
AGAL 017 Study (Lubanda, 2009 #1938)	MDRD	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (2a2.1 meses)	21	Mediana: 92.5	Mediana: 93.1 Em 24 semanas de seguimento	1.30 ^c Em 24 semanas de seguimento	--
						Mediana: 92.8 Em 96 semanas de seguimento	0.16 ^c Em 96 semanas de seguimento	
Fabry Disease Clinical Trial Study Group (Fonte: Banikazemi et al, 2007)(Banikazemi, 2007 #1874)	MDRD	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (35 meses)	51	Aumento estatisticamente não significativo da TFG ao longo do tempo para Fabrazyme comparado com placebo			--
			Placebo (35 meses)	31				
Fonte: Eng et al, 2001b(Eng 2001 #1895)	Inulina	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (20 semanas)	29 ^b	Média (dp): 83.0 (22.0)	Modificação não substancial em ambos os grupos após a semana 20 do estudo randomizado duplo-cego.		0.19
			Placebo (20 semanas)	29 ^b	Média (dp): 96.6 (35.3)			
International Collaborative Fabry Study Group		--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (6 meses)	58 ^b	Modificação não substancial após 6 meses do estudo de extensão			0.81
			Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (30 meses)	29 ^b	Média: 109.6 No início do estudo de extensão	Média: 107.1	-1.00 ^c	
	MDRD	--	Placebo/Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (30 meses)	29 ^b	Média: 138.3 No início do estudo de extensão	Média: 129.5	-3.52 ^c	--
			Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (54 meses)	52 ^b	--	--	Média: -0.4	
	MDRD	Alta proteinúria basal (>1 g/24h)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (54 meses)	10 ^b	--	--	Média (EP): -7.4 (1.9)	0.0003
			Baixa proteinúria basal (≤1 g/24h)	42 ^b	--	--	Média (EP): -1.0 (1.0)	0.3052
	Fonte: Germain et al, 2015(Germain et al, 2015 #2086)	CKD-EPI	Baixo envolvimento renal (RPC ≤0.5 g/g and <50% glomérulos escleróticos na linha de base)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (120 meses)	32 ^b	Média (dp): 126 (18.71)	--	Média: -1.89
Alto envolvimento renal (RPC >0.5 g/g or ≥50%)				20 ^b	Média (dp): 101.6 (22.78)	--	Média: -6.82	<0.001

Estudo	Definição	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	TFG na linha de base	TFG no seguimento	Variação anual da TFG	p value ^a							
Tahir et al, 2007(Tahir, 2007 #1998)	MDRD	glomérulos escleróticos na linha de base)													
		TFG >90 na linha de base	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (24,7-34,9 meses)	4	Mediana: 99	Mediana: 99	0 ^c	--							
		TFG <60 na linha de base	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (9,0-42,1 meses)	7	Mediana: 40	Mediana: 40	0 ^f								
Vedder et al, 2007(Vedder, 2007 #2142)	Inulina	--	Fabrazyme 0.2 mg/kg/14d (24 meses)	16	Mediana (SD): 108 (31)	Mediana (SD): 111 (30)	3,0 ^c	NS							
						Mediana (SD): 107 (31)	-0,5 ^c								
			Replagal 0.2 mg/kg/14d (24 meses)	18	Mediana (SD): 99 (33)	Mediana (SD): 102 (42)	3,0 ^c								
						Mediana (SD): 100 (40)	0,5 ^c								
						Estudos observacionais: Fabry Disease Registry									
Warnock et al, 2012(Warnock, 2012 #2144)	CKD-EPI	Homens	Variação TFG: -1.2 to +5.3	38	--	--	Média (dp): -0.1 (1.20)	--							
			Variação TFG: -2.8 to -1.3				Média (dp): -2.1 (0.52)								
			Variação TFG: -4.8 to -2.9				Média (dp): -3.8 (0.61)								
			Variação TFG: -15.5 to -4.9				Média (dp): -6.7 (2.26)								
			Variação TFG: +1.1 to +7.5				Média (dp): 2.7 (1.65)								
		Mulheres	Variação TFG: -0.4 to +1.0	15	--	--	Média (dp): 0.1 (0.41)								
			Variação TFG: -2.3 to -0.4				Média (dp): -1.3 (0.66)								
			Variação TFG: -7.6 to -2.4				Média (dp): -4.4 (1.58)								
			Outros estudos observacionais												
			Arends et al, 2018 ⁸⁶				CKD-EPI		TFG ≥60 na linha de base	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (59 meses)	337	--	--	Variação ReplagalReplagal-Fabrazyme (IC95%) ajustado para sexo e fenótipo:	Diferença não significativa entre
Replagal 0.2 mg/kg/14d (59 meses)															

Estudo	Definição	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	TFG na linha de base	TFG no seguimento	Variação anual da TFG	p value ^a	
Breunig et al, 2006 (Breunig et al, 2006 #1882)	MDRD	TFG <60 na linha de base	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (59 meses)	8	--	--	Variação Replagal/Replagal-Fabrazyme (IC95%) ajustado para sexo e fenótipo: -0.85 (-2.31-0.62)	Fabrazyme and Replagal	
			Replagal 0.2 mg/kg/14d (59 meses)						
		TFG <90 na linha de base	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (23 meses)	8	Média (dp): 71 (17)	Média (dp): 60 (23)	-5.74 ^c	0.039	
		TFG >90 na linha de base	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (23 meses)	9	Média (dp): 115 (18)	Média (dp): 102 (14)	-6.78 ^c	0.15	
Choi et al, 2008 (Choi, 2008 #188)	DTPA	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (72 meses)	40	Média (dp): 85 (28)	Média (dp): 73 (39)	Média (dp): -2.3 (4.6) ^c	0.003	
		--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (3 meses)	11 ^b	Variações inter e intra-indivíduos em TRE com Fabrazyme, mas sem atingir resultados estatisticamente significativos.			>0.05	
Kim et al, 2016 (Kim, 2016 #1924)	MDRD	Homens Todos os pacientes homens (exceto dois) realizaram transplante antes da TRE	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d, com algumas reduções devido a falta do medicamento (7.9 anos) ^c	9 ^b	Média (dp): 107.3 (28.5)	--	Média (dp): -3.8 (4.5)	--	
		Mulheres	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d, com algumas reduções devido a falta do medicamento (9 anos) ^c	4 ^b	Média (dp): 115.9 (28.1)	Média (dp): 103.3 (27.8)	Média (dp): -1.5 (2.4)	>0.05	
		Outros estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)							
Lenders et al, 2019	--	Masculino	Fabrazyme 1.0 mg/kg (52 semanas)	8	Média (DP): 56.3 (38.3)	Média (DP): 54.5 (40.2)	--	0.4972	
		Feminino		7	Média (DP): 73.8 (8.2)	Média (DP): 77.6 (7.2)	--	0.3683	
Lin et al, 2014 (Lin, 2014 #1935)	CKD-EPI	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (≥12 meses)	8 ^b	Todos os oito pacientes mostraram estabilização da função renal após TRE com Fabrazyme seguido por Replagal				--

Estudo	Definição	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	TFG na linha de base	TFG no seguimento	Varição anual da TFG	p value ^a
Pisani et al, 2013{Pisani, 2013 #1988}	MBRD	--	Replagal 0.2 mg/kg/14d (≥12 meses)					
			Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (48 meses) <i>Antes da troca de tratamento</i>	10	Média (dp): 92.4 (13.1)	Média (dp): 91.3 (14.9)	-0.28 ^c	--
			Replagal 0.2 mg/kg/14d (20 meses) <i>Seguindo troca do Fabrazyme</i>	10	--	Média (dp): 90.3 (17.5)	-0.60 ^c	
Ripeau et al, 2017{Ripeau, 2017 #2121}	CKD-EPI	Pacientes com doença renal avançada	Replagal 0.2 mg/kg/14d (24 meses) <i>Seguindo troca do Fabrazyme</i>	31 ^b	Média (dp): 106.1 (5.1)	Média (dp): 111.6 (6.1) <i>12 meses de seguimento</i> Média (dp): 105.7 (5.7) <i>24 meses de seguimento</i>	5.5 ^c -0.2 ^c	>0.05 >0.05
Tsuboi & Yamamoto, 2012 Fonte: Tsuboi & Yamamoto, 2012 2012{Tsuboi, 2012 #2004}	CKD-EPI	--	Replagal 0.2 mg/kg/14d (12 meses) <i>Seguindo troca do Fabrazyme</i>	11	Média (dp): 89.97 (21.51)	Média (dp): 90.60 (22.28)	0.63 ^c	0.9844
			Replagal 0.2 mg/kg/14d (36 meses) <i>Seguindo troca do Fabrazyme</i>		TFG não modificou significativamente nos 36 meses após a troca			
Weidemann et al, 2014 (Fonte: Kramer et al, 2018){Kramer, 2018 #2093}	CKD-EPI	--	Grupo dose regular Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (≥12 meses) Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (≥12 meses)	37	Média (dp): 88 (30) ^e	Média (dp): 92 (32)	Média (dp): 5.0 (14.2) <i>Linha de base até o 1o período de seguimento</i>	<0.05 ^{ef}
						Média (dp): 89 (37)	Média (dp): -3.2 (11.2) <i>Período do seguimento 1 ao seguimento 2.</i>	<0.05 ^e
			Grupo de switch Replagal 0.2 mg/kg/14d (≥12 meses) Replagal 0.2 mg/kg/14d (≥12 meses)	38	Média (dp): 98 (34) ^e	Média (dp): 83 (31)	Média (dp): -7.2 (9.3) <i>Linha de base até o 1o período de seguimento</i>	<0.05 ^g
						Média (dp): 72 (32)	Média (dp): -8.1 (12.1) <i>Período do seguimento 1 ao seguimento 2.</i>	<0.05 ^{hi}

Estudo	Definição	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	TFG na linha de base	TFG no seguimento	Variação anual da TFG	p value ^a
			Replagal 0.2 mg/kg/14d (≥12 meses)	37	Média (dp): 92 (25) ^d	Média (dp): 78 (23)	Média (dp): -5.6 (7.7) <i>Linha de base até o 1o período de seguimento</i>	<0.05 ^e
			Grupo de re-switch Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (≥12 meses)			Média (dp): 77 (24)	Média (dp): -1.8 (5.2) <i>Período do seguimento 1 ao seguimento 2.</i>	<0.05 ^h

Tabela 8 Proteinúria e creatinina sérica em adultos

Estudo	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Proteinúria			Nível de creatinina sérica (mg/dL)		
				Medida	Linha de base	Seguimento	Valor p ^a	Linha de base	Seguimento
Estudos de Intervenção									
AGAL 017 Study(Lubanda, 2008 #1938)	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (22.1 meses)	21	RPC (g proteína/g creatinina)	Mediana (range): 0.3 (0.1-5.0)	Mediana: 0.4 (24 semanas) Mediana: 0.3 (96 semanas)	--	--	
Fabry Disease Clinical Trial Study Group (Fonte: Banikazemi et al, 2007)(Banikazemi, 2007 #1874)	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (35 meses)	51	RPC	Proteinúria não se modificou entre a linha de base e a última avaliação. Houve redução não estatisticamente significativa da proteinúria ao longo do tempo para o grupo com Fabrazyme, comparado com o grupo placebo.	0.32		Média da creatinina sérica não modificou entre a linha de base e a última avaliação. Houve redução não estatisticamente significativa da creatinina ao longo do tempo para o grupo com Fabrazyme, comparado com o grupo placebo.	
		Placebo (35 meses)	31						
Fonte: Wilcox et al, 2004(Wilcox, 2004 #2020)	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (36 meses)	29 ^b		--			Média: 0.9	Média: 1.0
		Placebo/Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (30 meses)	29 ^b					Média: 0.8	Média: 0.8
Todos os pacientes com dados disponíveis	--	Fabrazyme ou placebo groups: Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (30-36 meses)	27 ^b	RPC (g proteína/g creatinina)	Mediana: 0.221	Mediana: 0.198	--	--	
Fonte: Gernalh et al, 2007(Gernalh, 2007 #1901)	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (54 meses)	58 ^b	RPC	Não houve modificação substancial de níveis de proteinúria ao longo do período do tratamento.			Mediana da creatinina sérica permaneceu estável e dentro da normalidade ou longo do período de tratamento; contudo, aumento na média da creatinina sérica foi observado entre os meses 36 and 54, podendo ser atribuída à progressão da doença renal em sels pacientes.	
Tahir et al, 2007(Tahir, 2007 #1996)	TFG >90 na linha de base	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	4	RPC (g proteína/g creatinina)	Mediana: 0.23	Mediana: 0.21	--	--	
		Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d		24-hr urine albumina (mg)	Mediana: 122.1	Mediana: 151.1	--	--	
	TFG <60 na linha de base	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	7	RPC (g proteína/g creatinina)	Mediana: 0.21	Mediana: 0.46	--	--	

Estudo	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Proteinúria		Nível de creatinina sérica (mg/dL)		
				Método	24-hr urine albumina (mg)	Linha de base	Seguimento	Valor p ^a
Vedder et al, 2007 (Vedder, 2007 #2142)	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d			Mediana: 191.2	Mediana: 425.3	--	
		Fabrazyme 0.2 mg/kg/14d (24 meses)	18					
		Replagal 0.2 mg/kg/14d (24 meses)	16		--		Dois pacientes (13%; um male and um female) treated with Replagal experienced renal insufficiency (increase of creatinina sérica >33%); no pacientes treated with Fabrazyme experienced renal Insufficiency	
Estudos observacionais: Fabry Disease Registry								
Warnock et al, 2012 (Warnock, 2012 #2144)	Homens, Variação TFG: -1.2 to +5.3	Fabrazyme 1 mg/kg/14d (≥24 meses)	38	RPC (g proteína/g creatinina)	--	Média (dp): 0.7 (0.8)	--	
	Homens, Variação TFG: -2.8 to -1.3	Fabrazyme 1 mg/kg/14d (≥24 meses)	38	RPC (g proteína/g creatinina)	--	Média (dp): 0.7 (0.78)	--	
	Homens, Variação TFG: -4.8 to -2.9	Fabrazyme 1 mg/kg/14d (≥24 meses)	38	RPC (g proteína/g creatinina)	--	Média (dp): 0.8 (0.86)	--	
	Homens, Variação TFG: -15.5 to -4.9	Fabrazyme 1 mg/kg/14d (≥24 meses)	37	RPC (g proteína/g creatinina)	--	Média (dp): 1.7 (1.21)	--	
	Mulheres, Variação TFG: +1.1 to +7.5	Fabrazyme 1 mg/kg/14d (≥24 meses)	15	RPC (g proteína/g creatinina)	--	Média (dp): 0.8 (1.47)	--	--
	Mulheres, Variação TFG: -0.4 to +1.0	Fabrazyme 1 mg/kg/14d (≥24 meses)	16	RPC (g proteína/g creatinina)	--	Média (dp): 0.9 (1.03)	--	
	Mulheres, Variação TFG: -2.3 to -0.4	Fabrazyme 1 mg/kg/14d (≥24 meses)	16	RPC (g proteína/g creatinina)	--	Média (dp): 0.6 (0.86)	--	
	Mulheres, Variação TFG: -7.6 to -2.4	Fabrazyme 1 mg/kg/14d (≥24 meses)	15	RPC (g proteína/g creatinina)	--	Média (dp): 1.8 (1.65)	--	
Outros estudos observacionais								
Breunig et al, 2006 (Breunig, 2006 #1882)	TFG <90 na linha de base	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (23 meses)	4	Proteína urinária de 24hs (g/dia)	Média (dp): 2.091 (0.743)	Média (dp): 1.024 (1.216)	Média (dp): 1.44 (0.8) ^c	0.09
	TFG >90 na linha de base	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (23 meses)	6		Média (dp): 0.845 (0.714)	Média (dp): 0.834 (0.816)	Média (dp): 0.79 (0.13) ^d	0.72

Estudo	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Proteinúria			Nível de creatinina sérica (mg/dL)		
				Medida	Linha de base	Seguimento	Valor p ^a	Linha de base	Seguimento
Fonte: Weidemann et al, 2013(Waldmann, 2013 #2016)	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (72 meses)	40	Proteína urinária de 24hs (mg)	Média (dp): 633 (961)	Média (dp): 209 (215)	0.018	--	
		História natural (45 anos)	40		--				
Choi et al, 2008(Choi, 2008 #1888)	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (3 meses)	11 ^b	Proteína urinária de 24hs (mg/dia)	Cinco pacientes apresentaram aumento na excreção de proteína (>150 mg/dia) antes do tratamento. Não houve mudanças significativas no grau de proteinúria durante a TRE.			>0.05	
Imbricco et al, 2009(Imbricco, 2008 #1914)	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (média: 45 meses)	11	Número de pacientes com proteinúria	8 (73)	3 (27)	--	--	
Kim et al, 2016(Kim, 2016 #1924)	Homens	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d, with some reduction due to shortage (média: 7.9 anos)	11 ^b	24-h proteína urinária (mg/dia)	Média (dp): 734.4 (792) ^a	Média (dp): 691.2 (1059.4) ^a	--	--	
	Mulheres	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d, with some reduction due to shortage (média: 9 anos)	4 ^b		Média (dp): 72.3 (17.2)	Média (dp): 51.3 (27.5)	0.14		
Pollitel et al, 2014(Pollitel, 2014 #1915)	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (120 meses)	6 ^b	>300 mg proteína em urina de 24hs	Dois pacientes apresentavam proteinúria na linha de base. Não houve aumento na proteinúria, contudo um dos dois pacientes com valor acima de 300 mg/24h na linha de base terminou o estudo com 224 mg/ 24h.			--	
				>30 mg albumina em urina de 24hs	Todos os pacientes tinham microalbuminúria na linha de base. Microalbuminúria permaneceu estável ao longo do estudo, contudo um dos pacientes apresentou redução na microalbuminúria para valores menores do que 30 mg/24h				
Outros estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)									
Lenders et al, 2019	Masculino	Fabrazyme 1.0 mg/kg (52 semanas)	9	--	--	--	--	--	
	Feminino		7	--	--	--	--	--	

Estudo	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Proteinúria			Nível de creatinina sérica (mg/dL)		
				Medida	Linha de base	Seguimento	Valor p ^a	Linha de base	Seguimento
Lin et al, 2014{Lin, 2014 #1935}	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (0.7-88.6 meses) Replagal 0.2 mg/kg/14d (≥12 meses)	9 ^b	Para quatro pacientes com microalbuminúria antes da TRE, três pacientes apresentaram melhora após TRE			--	--	--
Pisani et al, 2013{Pisani, 2013 #1968}	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (48 meses)	10	RPC (mg proteína / mMol creatinina)	Média (dp): 0.96 (0.29)	Média (dp): 0.36 (0.14)	--	Função renal, avaliada por creatinina sérica e TFG, permaneceu estável em homens e mulheres 24 meses após troca de tratamento. Dois pacientes tiveram aumento nos níveis de creatinina sérica no início do período de troca do tratamento, mas não houve piora ao longo do tratamento com Replagal.	
		Replagal 0.2 mg/kg/14d Seguindo troca do Fabrazyme (20 meses)			--	Média (dp): 0.38 (0.07)	--		
Ripeau et al, 2017{Ripeau, 2017 #2121}	Pacientes sem doença renal avançada	Replagal 0.2 mg/kg/14d (24 meses) Seguindo troca do Fabrazyme	31 ^b	Proteína urinária de 24hs (mg)	Média (dp): 708.2 (259.5)	Média (dp): 855.2 (291.9) 12 meses de seguimento	NS ^f		
						Média (dp): 904.0 (362.4) 24 meses de seguimento			
Tsuboi & Yamamoto, 2012 (Fonte: Tsuboi & Yamamoto, 2014){Tsuboi, 2014 #2005}	--	Replagal 0.2 mg/kg/14d (36 meses) Seguindo troca do Fabrazyme	11	RPC (mg proteína/g creatinina)	Média (dp): 0.66 (0.27)	Média (dp): 0.81 (0.29) 12 meses de seguimento	NS ^f		
						Média (dp): 0.73 (0.33) 24 meses de seguimento			
Vedder et al, 2008{Vedder, 2008 #2008}	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (12 meses)	21	--			Função renal não modificou após 12 meses de tratamento		
		Fabrazyme 0.2 mg/kg/14d (12 meses)	13						
		Replagal 0.2 mg/kg/14d (12 meses)	18						
Weidemann et al, 2014{Weidemann, 2014 #2014}	--	Dose-regular: Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (11 meses)	35	RAC (mg albumina/g creatinina)	Mediana (range): 173 (0-375)	Mediana (range): 97 (5-283)	0.46	--	

Estudo	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Proteinúria		Nível de creatinina sérica (mg/dL)	
				Medida	Medida	Linha de base	Seguimento
		Redução de dose: Fabrazyme 0.5 mg/kg/14d (12 meses)	32		Mediana (range): 273 (0-1,010)	Mediana (range): 239 (0-1,420)	
		Switch: Replagal 0.2 mg/kg/14d (12 meses)	36		Mediana (range): 114 (0-606)	Mediana (range): 216 (0-2,062)	

Tabela 9 Taxas de filtração glomerular em pacientes pediátricos

Estudo	Definição	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	TFG na linha de base	TFG no seguimento	Varição anual da TFG	Valor P
Estudos de Intervenção								
Ramaswami et al, 2019	Schwartz	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg 2x por semana ou 0.5 mg/kg 2x por semana (260 semanas)	27	Média (DP): 101.4 (17.3)	Média (DP): 118.6 (21.6)	Média (DP): -0.1 (3.4)	.4065
Wraith et al, 2008(Wraith, 2008 #2023)	Schwartz	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (48 semanas)	16	Média (dp): 126 (29)	Média (dp): 128 (29)	4.35*	--
						Média (dp): 125 (26)	-1.09*	
Estudos observacionais								
Kim et al, 2016(Kim, 2016 #1924)	MDRD	Pediátrico (masculino)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d, com alguma redução devido a falta do medicamento (8.1 anos)	4	Média (dp): 114.7 (4.4)	Média (dp): 135.3 (11.3)	2.54*	--

Tabela 10 Proteinúria e níveis creatinina sérica levels em pacientes pediátricos

Study	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Proteinúria		Linha de base	Seguimento	Valor P	Nível de creatinina sérica (mg/dL)	
				Média					Linha de base	Seguimento
Estudos de intervenção										
Wraith et al, 2008{Wraith, 2008 #2023}	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (11 meses)	15 ^a	Proteína urinária de 24hs (mg/m ²)	Média (dp): 118 (55)	Média (dp): 77 (29)		--	Níveis de creatinina sérica variaram de 0.6 a 0.9 mg/dL nos 16 pacientes na linha de base, e não variaram significativamente ao longo do tratamento	
						Média (dp): 95 (35)				
Estudos observacionais										
Kim et al, 2016{Kim, 2016 #1924}	Pediátrico (masculino)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d, com alguma redução devido a falta do medicamento (média: 8 anos)	4	Proteína urinária de 24hs (mg/dia)	Média (dp): 59.5 (21.2)	Média (dp): 72.1 (12.8)		--	--	

Tabela 11 Eventos renais em pacientes adultos

Study	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)		N	Definição	n (%)
Estudos de Intervenção						
Fabry Disease Clinical Trial Study Group (Fonte: Bankkazemi et al, 2007){Bankkazemi, 2007 #1874}	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (35 meses)	51	Evento renal: aumento de 33% nos níveis de creatinina sérica level ou doença renal terminal, necessitando diálise ou transplante	10 (19,6) ^a	
		Placebo (35 meses)	31			7 (22,6) ^a
Tahir et al, 2007{Tahir, 2007 #1996}	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (média: 30,3 meses)	11	Insuficiência renal aguda necessitando de diálise	1 (9)	
Estudos observacionais: Fabry Disease Registry						
Hopkin et al, 2016{Hopkin, 2016 #1909}	Homens	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (mediana: 4,3 anos)	969 ^b	Início de diálise crônica (>40 dias) ou transplante renal	65 (7)	
	Mulheres	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (mediana: 3,2 anos)	442 ^b		11 (2)	
Outros estudos observacionais						
Breunig et al, 2006 (Fonte: Weidemann et al, 2013){Weidemann, 2013 #2016}	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (72 meses)	40	Diálise crônica	4 (10)	
		História natural (45 anos)	40		11 (27,5)	
Ceron-Rodriguez et al., 2019 ⁴⁸	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg	2	Dois pacientes apresentaram lesão glomerular compatível com Doença de Fabry em biópsia, e iniciaram TRE com Fabrazyme 1mg/kg. Ambos permaneceram assintomáticos, com função renal normal, após 28 e 38 meses	0 (0%)	
Imbriaco et al, 2009{Imbriaco, 2009 #1914}	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (média: 45 meses)	11	Transplante renal	2 (18)	
Kim et al, 2016{Kim, 2016 #1924}	Homens	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d, com alguma redução devido a falta de produto (média: 7,9 anos)	11 ^b	Transplante renal	1 (9,1)	
	Mulheres	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d, com alguma redução devido a falta de produto (média: 9 anos)	4 ^b		0 (0)	
Outros estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)						
Lingala et al., 2019	Virgem de tratamento	Fabrazyme 1.0 mg/kg (12 meses)		5	Dois pacientes apresentaram proteinúria	2 (40%)
	Fabrazyme 1.0 mg/kg		7	Um paciente apresentou proteinúria	1 (14%)	
	Troca		14	Sete paelintes apresentaram proteinúria	7 (50%)	
Weidemann et al, 2014 (Fonte: Kramer et al, 2018){Kramer, 2018 #2093}	--	Grupo dose regular	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (≥12 meses)	37	Diálise	0 (0) ^c
			Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (≥12 meses)			1 (3) ^d

Study	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)		N	Definição	n (%)
		Grupo de switch	Replagal 0.2 mg/kg/14d (≥12 meses)	38		0 (0) ^c
			Replagal 0.2 mg/kg/14d (≥12 meses)			0 (0) ^d
		Grupo de re-switch	Replagal 0.2 mg/kg/14d (≥12 meses)	37		0 (0) ^c
			Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (≥12 meses)			0 (0) ^d
	--	Grupo dose regular	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (≥12 meses)	37	Transplante renal	1 (3) ^c
			Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (≥12 meses)			0 (0) ^d
		Grupo de switch	Replagal 0.2 mg/kg/14d (≥12 meses)	38		2 (5.3) ^c
			Replagal 0.2 mg/kg/14d (≥12 meses)			0 (0) ^d
		Grupo de re-switch	Replagal 0.2 mg/kg/14d (≥12 meses)	37	0 (0) ^c	
			Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d (≥12 meses)		0 (0) ^d	

4.3.4. Desfechos cardíacos

Aspectos principais

- **Pacientes tratados com beta-agalsidase apresentaram estabilização ou melhora na morfologia cardíaca** (espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo, do septo interventricular e da massa cardíaca)
- Uma maior proporção de pacientes tratados com beta-agalsidase apresentou redução na massa cardíaca do que de pacientes tratados com alfa-agalsidase, mas sem atingir significância estatística;
- Pacientes tratados com beta-agalsidase reduziram massa cardíaca ou mantiveram estáveis espessuras das paredes cardíacas em relação a linha de base. Os parâmetros permaneceram estáveis com a troca para alfa-agalsidase;
- Houve melhora mais significativa na morfologia cardiovascular em pacientes sem fibrose cardíaca na linha de base;
- **Em geral, as taxas de eventos cardíacos foram menores em pacientes utilizando beta-agalsidase em comparação à história natural da doença;**
- **Diversos estudos relataram diminuição do risco cardiovascular em pacientes tratados com beta-agalsidase;**
- Há escassez de resultados na população pediátrica.

Ao total, 30 estudos relataram dados relacionados a desfechos cardíacos, relacionados a 37 publicações. Os resultados relacionados aos desfechos cardíacos são apresentados nas Tabela 12 a Tabela 17.

Para os desfechos morfológicos, pacientes tratados com Fabrazyme®, em geral, mostraram estabilização ou melhora na morfologia cardíaca (capturada como espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (VE) e espessura do septo interventricular (SIV) avaliada em mm) e na massa cardíaca (obtida como massa do VE e índice de massa VE medido em g e g/m² ou g/m²] respectivamente). Dos três estudos de intervenção não-comparados que investigaram a morfologia cardíaca, dois estudos mostraram estabilização da espessura da parede posterior do VE e do SIV, e um estudo mostrou uma redução na espessura da

parede posterior do VE (não estatisticamente significativa) e uma redução significativa na espessura da SIV em pacientes tratados com Fabrazyme®.

Ainda, oito estudos observacionais reportaram mudanças na espessura da parede posterior do VE (três estudos não-comparados e cinco estudos com *switch* terapêutico). Todos os estudos não-comparados mostraram um declínio da espessura da parede posterior do VE em pacientes tratados com Fabryzyme®, no entanto, nem todos os resultados foram estatisticamente significativos. Dois dos estudos mostraram uma redução significativa na espessura da parede posterior do VE (um deles era o estudo de extensão com o tempo de seguimento mais longo da série Breunig 2006). Um dos estudos com *switch* terapêuticos mostrou uma redução significativa na espessura da parede do VE no tratamento com Fabrazyme® em comparação aos valores basais, e um declínio não significativo na espessura após a troca para Replagal® em comparação aos valores pré-troca. Dos quatro estudos de intervenção (um comparado e três não-comparados) que investigaram a massa cardíaca, dois estudos não-comparados mostraram uma redução significativa na massa do VE nos pacientes tratados com Fabrazyme®, e um estudo também mostrou uma redução significativa no índice de massa do VE. O estudo comparado mostrou uma redução não estatisticamente significativa da massa do VE após 24 meses de terapia com Fabrazyme®, em comparação com os pacientes em Replagal® que experimentaram um aumento não estatisticamente significativo durante o mesmo tempo de seguimento. Além disso, 20 estudos observacionais (dois estudos comparados, 12 não comparados e seis de *switch* terapêutico) investigaram a massa cardíaca do VE. Todos os 20 estudos mostraram uma redução ou estabilização da massa cardíaca; no entanto, nem todos relataram resultados estatisticamente significativos. Um estudo comparativo mostrou que a massa do VE aumentou progressivamente durante o período não tratado, enquanto os pacientes que receberam tratamento com Fabrazyme® a massa do VE diminuiu ou permaneceu estável. Quatro dos estudos não comparados mostraram uma redução estatisticamente significativa da massa do VE no grupo Fabrazyme® no seguimento e dois dos estudos não comparados mostraram uma redução significativa no índice de massa do VE no grupo Fabrazyme® no seguimento. Além disso, análises posteriores em um dos quatro estudos mostraram que pacientes tratados com Fabrazyme® sem fibrose cardíaca detectável na linha de base demonstraram melhora significativa na morfologia cardíaca (espessura da parede do VE e da SIV) e massa cardíaca (MVE) em comparação com

pacientes com fibrose grave. Entre os seis estudos observacionais de *switch* terapêutico, um mostrou uma redução significativa na massa do VE após a mudança para Fabrazyme e outro estudo mostrou uma redução significativa na massa do VE no tratamento com Fabrazyme® e declínio não significativo após a troca para Replagal. Há estudos limitados avaliando resultados cardíacos em pacientes pediátricos com Doença de Fabry.

Em relação aos eventos cardíacos, dois estudos de intervenção investigaram eventos cardíacos compostos e relataram baixas taxas de eventos, variando de 4% (120 meses de seguimento) a 6% (35 meses de seguimento) em pacientes que receberam tratamento com Fabrazyme®. Já no estudo de fase IV controlado por placebo do grupo *Fabry Disease Clinical Trial*, foi observada uma redução de 6 p.p. na taxa de eventos cardíacos compostos em pacientes tratados com Fabrazyme® em comparação com o placebo (13%; não estatisticamente significativo). Ainda, um dos estudos não comparados que apresentou o maior tamanho amostral (n = 1.411) de todos os estudos incluídos, demonstrou uma baixa taxa de eventos (8%) para o desenvolvimento de eventos cardíacos compostos ao longo de 38 a 52 meses de seguimento. Também, os três estudos de intervenção que relataram arritmia demonstraram uma baixa taxa de eventos variando de 4% (35 meses de seguimento) a 13% (24 meses de seguimento) em pacientes tratados com Fabrazyme. No estudo de Fase IV controlado por placebo do grupo *Fabry Disease Clinical Trial*, a taxa de ocorrência de arritmia foi menor no grupo Fabrazyme (4%) em comparação ao grupo placebo (10%; significância estatística não relatada).

Tabela 12 Morfologia cardíaca em pacientes adultos - espessura do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo

Estudo	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Média (DP) da espessura do SIV (mm)			Média (DP) da espessura da parede posterior do VE (mm)		
				Linha de base	Seguimento	Valor p ^a	Linha de base	Seguimento	Valor p ^a
Estudos de Intervenção									
International Collaborative Fabry Study Group (Fonte: Gernahn et al, 2015) ¹⁰⁴	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (120 meses)	50 ^b	10,7 (2,3)	11,5 (3,1)	--	10,6 (2,3)	11,7 (3,0)	--
	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	7	Sistólica: 15,7 (0,9) Diastólica: 10,9 (1,6)	Sistólica: 17,3 (1,7) Diastólica: 12,1 (2,1)	0,19 0,25	Sistólica: 17,7 (1,9) Diastólica: 10,3 (1,1)	Sistólica: 18,0 (1,8) Diastólica: 10,0 (1,0)	0,69 0,63
Spinelli et al, 2004 ⁷³	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	9	14 (3) ^c	13,3 (2,7) ^c 6 meses de seguimento 12,4 (1,2) ^c 12 meses de seguimento	<0,025	13,3 (1,6)	13 (2,5) 6 meses de seguimento 12,4 (1,5) 12 meses de seguimento	>0,05
Estudos observacionais									
Breunig et al, 2006	Fonte: Breunig et al, 2006 ⁹¹	TFG <90 na linha de base	16	--			14,0 (2,1)	13,4 (2,3)	0,22
		TFG >90 na linha de base	9				11,7 (1,0)	10,7 (0,7)	0,017
	Fonte: Weidemann et al, 2009 ¹⁰⁵	Sem fibrose	12	13,5 (1,4)	12,0 (1,4)	<0,01	13,0 (1,2)	11,5 (1,6)	<0,01
		Fibrose leve	11	14,4 (1,8)	13,4 (1,4)	0,20	14,4 (2,2)	12,9 (1,8)	0,21
		Fibrose grave	9	14,9 (3,0)	14,1 (2,0)	0,01	14,7 (2,7)	12,8 (2,3)	0,17
	Fonte: Weidemann et al, 2013 ¹⁰¹	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (72 meses)	40	13,5 (2,0)	11,9 (1,8)	<0,0001	13,2 (2,0)	11,4 (2,1)	<0,0001
--									
Koeppel et al, 2012 ⁹³	Realce tardio miocárdico positivo	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	11	13,2 (3,7) ^d	12,9 (3,6) ^d	<0,05 ^e	--	--	--
	Realce tardio miocárdico negativo	14	10,3 (1,5) ^d	9,8 (1,6) ^d	--		--	--	

Estudo	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Média (DP) da espessura do SIV (mm)			Média (DP) da espessura da parede posterior do VE (mm)		
				Linha de base	Seguimento	Valor p ^a	Linha de base	Seguimento	Valor p ^a
Imbrilaco et al, 2009 (Fonte: Messailli et al, 2012) ¹⁰³	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (média: 48 meses)	16	--	--	--	16 (3)	13 (3)	<0,001
Pisani et al, 2005 ⁸⁶	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (24 meses)	9	Não foi encontrada diferença na espessura relativa da parede entre pacientes com Fabry e sujeitos saudáveis. Quando comparado pacientes com diálise sem Fabry, pacientes com Fabry mostraram um aumento não significativo da espessura relativa da parede. De nota, a média (DP) da espessura relativa da parede em pacientes com Fabry na linha de base foi 0,57 (0,19). ¹					
Polltel et al, 2014 ⁸⁶	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (120 meses)	6 ^b	Na linha de base, antes do início do tratamento com beta-agalsidase, apenas um paciente apresentou espessura aumentada do SIV e da parede posterior do VE. Espessura normal após 10 anos de tratamento com beta-agalsidase.					
Estudos observacionais com troca de regime terapêutico (switch)									
Lenders et al, 2019 ⁴⁸	Masculino	Fabrazyme 1.0 mg/kg (52 semanas)	9	Média (DP): 14,6 (5,0)	Média (DP): 15,8 (4,8)	0,4600	--	--	--
	Feminino		7	Média (DP): 13,9 (4,7)	Média (DP): 14,0 (3,4)	0,8517	--	--	--
Lin et al, 2014 ⁸⁶	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (0,7-88,6 meses) alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (≥12 meses)	9 ^b	Entre os seis pacientes com dados disponíveis na linha de base e após TRE, todos os seis diminuíram ou mantiveram estável a espessura do SIV.					
Pisani et al, 2013 ⁸⁸	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (48 meses)	10	--			16 (4)	13 (4)	<0,05 (beta-agalsidase versus linha de base)
		alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (20 meses) Após troca (beta-agalsidase para alfa-agalsidase)	10				--	13 (3)	>0,05 (beta-agalsidase versus alfa-agalsidase)
Ripeau et al, 2017 ⁸⁷	--	alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (24 meses) Após troca (beta-agalsidase para alfa-agalsidase)	33 ^b	10,6 (0,5) Momento da troca	11,0 (0,8) 12 meses de seguimento 10,8 (0,6) 24 meses de seguimento	NS para medidas repetidas (ANOVA)	10,2 (0,5) Momento da troca	9,8 (0,5) 12 meses de seguimento 9,9 (0,5) 24 meses de seguimento	NS para medidas repetidas (ANOVA)
Tsuboi & Yamamoto, 2012 (Fonte: Tsuboi & Yamamoto, 2014) ¹⁰⁵	--	alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (36 meses) Após troca (beta-agalsidase para alfa-agalsidase)	11	12,1	10,8	0,0426	12,3	11,5	0,00236

Estudo	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Média (DP) da espessura do SIV (mm)			Média (DP) da espessura da parede posterior do VE (mm)		
				Linha de base	Seguimento	Valor p ^a	Linha de base	Seguimento	Valor p ⁱ
Fonte: Weidemann et al, 2014 ^{8a}	--	Grupo dose regular	38				12,5 (2,1)	12,8 (2,9)	0,27
		Grupo de redução de dose	29		--		11,2 (2,8)	11,0 (3,0)	0,52
		Grupo de switch	38				12,8 (2,4)	12,2 (2,9)	0,13
Weidemann et al, 2014	--	Grupo dose regular	37	12,7 (3,0)					
					12,7 (3,3) ^g	--		--	
		Grupo dose regular	37	12,7 (3,0)	12,8 (3,8) ^h				
		Grupo de switch	38	13,2 (3,2)					
					12,8 (3,1) ^g				
Fonte: Kramer et al, 2018 ¹⁰²	--	Grupo de switch	38	13,2 (3,2)	13,4 (3,4) ^h				
						--		--	
		Grupo de re-switch	37	13,1 (3,2)					
					12,8 (3,8) ^g				
					13,5 (3,4) ^h				

Notas: Dois traços (--) indicam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos de publicações com o conjunto de dados mais completo. A TFG é descrita em mL/min/1,73 m², salvo indicação do contrário. Weidemann et al, 2003 reportaram dados de um seguimento menor do que Breunig et al, 2006 e, portanto, não foi incluído na tabela. Weidemann et al, 2014 (Weidemann, 2014 #2014) e Lenders et al, 2016 (Lenders, 2016 #1930) reportaram dados de um seguimento menor (um ano e dois anos de seguimento, respectivamente) para o mesmo estudo quando comparado com o estudo de Kramer et al, 2018 (Kramer, 2018 #2093) (quatro anos de seguimento), e, portanto não foram incluídos na tabela. Imbricco et al, 2009 reportaram dados de um seguimento menor do que Messalli et al, 2012 e, portanto, não foi incluído na tabela. a) Valores de p se referem à comparação entre os valores de acompanhamento e de linha de base, salvo indicação do contrário; b) População incluiu pacientes adultos e pediátricos; c) Calculado da Figura 1; d) Espessura da parede septal diastólica final do VE; e) Melhoria tardia positiva versus melhoria tardia negativa; NS entre a linha de base e seguimento; f) Espessura relativa da parede foi calculada como: (espessura do SIV + espessura da parede ventricular do VE) / (diâmetro interno diastólico final do ventrículo esquerdo); g) Após estável na terapia por ≥ 12 meses; h) Após estável em outra terapia por ≥ 12 meses. Abreviações: /14d, a cada duas semanas; ANOVA, análise de variância; DP, desvio padrão; NS, não significativo; SIV, septo interventricular; TFG, taxa de filtração glomerular; TRE, terapia de reposição enzimática; VE, ventrículo esquerdo.

Tabela 13 Massa cardíaca em pacientes adultos - massa do ventrículo esquerdo e índice da massa do ventrículo esquerdo

Estudo	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Média (DP) massa do VE (g)		Média (DP) IMVE (g/m²)		Valor p ^a	Valor p ^b
				Linha de base	Seguimento	Linha de base	Seguimento		
Estudos de Intervenção									
Kallioikoski et al, 2006 ⁷²	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	7	275 (28)	292 (35)	151 (12)	156 (14)	0,27	0,37
Spinelli et al, 2004 ⁷³	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	9	Diminuição significativa na massa do VE (p<0,001)		185,3 (45,3) ^b	174,5 (41,7) ^b 6 meses de seguimento 169,5 (37,2) ^b 12 meses de seguimento	--	
Vedder et al, 2007 ⁶⁴	--	beta-agalsidase 0,2 ou 1,0 mg/kg/14d (24 meses)	16	Mediana (DP): 313 (91)	296 (76) 12 meses de seguimento 308 (90) 24 meses de seguimento	NS ^c			
		alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (24 meses)	18	Mediana (DP): 279 (101)	244 (89) 12 meses de seguimento 294 (87) 24 meses de seguimento				
		beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (13 meses)	14	193 (47)	178 (51)	<0,05	102 (26)	94 (27)	<0,05
Estudos observacionais: Fabry Disease Registry									
Germain et al, 2013 (Germaln, 2013 #1902)	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (58,8 meses)	115 ⁱ	Massa do VE aumentou progressivamente durante o período sem tratamento, enquanto reduziu ou permaneceu estável naqueles que iniciaram tratamento com beta-agalsidase					
		História natural (52,8 meses)	48 ⁱ						
		beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (58,8 meses)	31	Média variação massa VE (EP): - 3,6 (1,62) g/ano					
	Idade 18-29	História natural (52,8 meses)	15	Média variação massa VE (EP): 9,5 (2,36) g/ano					
	Idade 30-39	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (58,8 meses)	44	Média variação massa VE (EP): 2,8 (2,20) g/ano					
		História natural (52,8 meses)	17	Média variação massa VE (EP): 8,4 (3,55) g/ano					
	Idade 40-49	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (58,8 meses)	23	Média variação massa VE (EP): 3,4 (2,87) g/ano					

Estudo	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Média (DP) massa do VE (g)			Média (DP) IMVE (g/m²)		
				Linha de base	Seguimento	Valor p³	Linha de base	Seguimento	Valor p³
	Idade ≥50	História natural (52,8 meses)	7	Média variação massa VE (EP): 13,4 (6,63) g/ano					
		beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (58,8 meses)	17	Média variação massa VE (EP): 7,7 (4,48) g/ano			0,4843 ^k		
		História natural (52,8 meses)	9	Média variação massa VE (EP): 0,4 (9,41)					
Outros estudos observacionais									
Arends et al, 2018 ⁴⁶	Pacientes incluídos na análise prospectiva	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	278	--			Variação ReplagalReplagal-beta-agalsidase (IC 95%) para variação do IMVE no primeiro ano: - 2,26 g/m² ^{3,7} (-5,39 a 0,87); p=0,15 <i>Odds ratio</i> (IC 95%) para a redução IMVE após um ano de tratamento, ajustado para IMVE na linha de base (beta-agalsidase <i>versus</i> alfa-agalsidase): 2,27 (1,11 a 4,86); p=0,03		
		alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (12 meses)							
Beer et al, 2006(Beer, 2006 #1879)	-- Realce tardio miocárdico positivo Realce tardio miocárdico negativo	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	17	184 (49)	168 (53)	0,003			
			8	211 (58)	195 (64)	0,161			
			9	160 (23)	145 (27)	0,008			
Breunig et al, 2006 Fonte: Weidemann et al, 2013(Weidemann, 2013 #2016) Fonte: Weidemann et al, 2009(Weidemann, 2009 #2015)	-- Sem fibrose Fibrose leve Fibrose grave	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (72 meses)	40	270 (87)	224 (71)	<0,0001			
			12	238 (42)	202 (46)	<0,01			
			11	275 (62)	244 (65)	0,31			
			9	303 (84)	247 (45)	0,24			
Collin et al, 2011(Collin, 2011 #1889)	Tratados	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (54 meses)	30	--			124 (66)	90 (37)	0,0021 Variação média no IMVE de IMVE por ano: -7,8 (2,3) g/m²/ano; p<0,005
Elliott et al, 2006(Elliott, 2006 #2066)	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (17,1 meses)	5	--			234 (81,3)	Variação da linha de base: 0,4 (37,8) NS	

Estudo	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Média (DP) massa do VE (g)			Média (DP) IMVE (g/m ²)			Valor p ^a
				Linha de base	Seguimento	Valor p ^a	Linha de base	Seguimento	Valor p ^a	
Kim et al, 2016(Kim, 2016 #1924)	Homens	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d, com redução devido à falta da medicação (média: 7,9 anos)	11 ^d	--	--		59,7 (26,2) g/m ^{2,7}	57 (22,4) g/m ^{2,7}	NS	
	Mulheres	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d, com redução devido à escassez da medicação (média: 9 anos)	4 ^d		Uma paciente apresentava HVE, que ficou estável durante tratamento com beta-agalsidase		--	--		
Koeppel et al, 2012(Koeppel, 2012 #2210)	Realce tardio miocárdico positivo	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	11				108,7 (28,7)	102,7 (28,1)		<0,05 ^f
	Realce tardio miocárdico negativo		14				84,6 (11,9)	79,9 (16,2)		
Koskenvuo et al, 2008(Koskenvuo, 2008 #1926)	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (24 meses)	8 ^g		Diferença de médias (IC 95%) entre 1 ano e linha de base: -7,5 (-27,4 a 12,5)	0,75		--		
					Diferença de médias (IC 95%) entre 2 ano e linha de base: -2,9 (-21,5 a 16,7)	0,96				
Machann et al, 2011(Machann, 2011 #1941)	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (14 meses)	8	215 (55)	185 (45)	0,012		--		
Imbricco et al, 2009 (Fonte: Messalli et al, 2012)(Messalli, 2012 #1946)	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (média: 48 meses)	16	187 (59)	149 (44)	<0,001		--		
Motwani et al, 2012(Motwani, 2012 #1952)	--		66				116 (28)	113 (26)	<0,001	
	HVE na linha de base	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (média: 3 anos)	42		--		135 (13)	133 (13)	<0,01	
	Sem HVE na linha de base		24				82 (6)	82 (5)	0,79	
	Homens		44				123 (2)	120 (26)	<0,001	
	Mulheres		22				101 (22)	98 (20)	<0,001	
Pisani et al, 2005(Pisani, 2005 #1987)	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (24 meses)	9		--		73 (29)	Ao longo dos 24 meses de tratamento, houve diminuição da progressão do IMVE em todos exceto 2 pacientes. O percentual médio de aumento		

Estudo	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Média (DP) massa do VE (g)			Média (DP) IMVE (g/m ²)		
				Linha de base	Seguimento	Valor p ^a	Linha de base	Seguimento	Valor p ^a
								no IMVE foi de 6% durante os 24 meses antes do tratamento com beta-agalsidase e 3% durante os 3 anos de tratamento.	
Polltel et al, 2014 (Polltel, 2014 #1915)	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (120 meses)	6 ^d	Não houve casos de progressão de HVE depois do estudo, em que o único paciente com valores anormais retornou à faixa normal para esses parâmetros.			No início do estudo, o IMVE foi normal em quatro pacientes do sexo masculino e registrada progressão para valores anormais nos pacientes do sexo masculino após 10 anos de tratamento com beta-agalsidase. Um dos pacientes heterozigotos não apresentou alteração e o outro apresentou clara redução no IMVE, mas sem atingir valores normais.		
Estudos observacionais com troca de regime terapêutico (switch)									
Lin et al, 2014 (Lin, 2014 #1935)	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (0,7-88,6 meses)	9 ^d	--			Entre os seis pacientes com dados ecocardiográficos disponíveis na linha de base e após o TRE, todos os seis apresentaram reduções do IMVE (medidos em g/m ^{2,7}).		
		alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (≥12 meses)							
Pisani et al, 2013 (Pisani, 2013 #1988)	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (48 meses)	10	106 (32)	73 (24)	<0,05			
		alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (20 meses) Após troca (beta-agalsidase para alfa-agalsidase)	10	--	70 (24)	>0,05 ^b		--	
Ripeau et al, 2017 (Ripeau, 2017 #2121)	--	alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (24 meses) Após troca (beta-agalsidase para alfa-agalsidase)	33 ^d				106,3 (6,2) Momento da troca	105,9 (7,7) 12 meses de seguimento 106,9 (7,0) 24 meses de seguimento	NS
Tsubol & Yamamoto, 2012 (Fonte: Tsubol & Yamamoto, 2014) (Tsubol, 2014 #2005)	--	alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (36 meses) Após troca (beta-agalsidase para alfa-agalsidase)	11				58,1 g/m ^{2,7}	50,7 g/m ^{2,7}	0,0451
Vedder et al, 2008 (Vedder, 2008 #2008)	Anticorpo positivo	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	6	Diferença entre medianas (variação) entre a linha de base e seguimento: -77 (-175 a 12)		0,0 28	--		
	Anticorpo negativo		8	Diferença entre medianas (variação) entre a linha de base e seguimento: -65 (-234 a 19)		0,0 36			

Estudo	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Média (DP) massa do VE (g)			Média (DP) IMVE (g/m ³)		
				Linha de base	Seguimento	Valor p ^a	Linha de base	Seguimento	Valor p ^a
Weidemann et al, 2014(Weidemann, 2014 #2014)	--	Grupo dose regular	38				95,7 (35,8)	86,3 (24,9)	0,94
		Grupo redução de dose	29		--		91,5 (34,7)	87,1 (21,8)	0,69
		Grupo switch	38				82,8 (26,9)	80,3 (14,7)	0,26

Notas: Dois traços (--) indicam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos de publicações com o conjunto de dados mais completo. Weidemann et al, 2003(Weidemann, 2003 #2013) reportaram dados de um seguimento menor do que Breunig et al, 2006(Breunig, 2006 #1882) e, portanto, não foi incluído na tabela. Weidemann et al, 2014 and Lenders et al, 2016(Lenders, 2016 #1930) reportaram dados de um seguimento menor (um ano e dois anos de seguimento, respectivamente) para o mesmo estudo quando comparado com o estudo de Kramer et al, 2018(Kramer, 2018 #2093) (quatro anos de seguimento), e, portanto não foram incluídos na tabela. Imbriaco et al, 2009 (Imbriaco, 2009 #1914) reportaram dados de um seguimento menor do que Messalli, 2012 #1946je, portanto, não foi incluído na tabela. O IMVE é medido em g/m³, salvo indicação do contrário. a) Valores de p se referem à comparação entre os valores de acompanhamento e de linha de base, salvo indicação do contrário; b) Calculado da Figura 1 de Spinelli et al, 2004(Spinelli, 2004 #1993); c) Após 12 e 24 meses de tratamento, não foi observada redução na MVE, o que não foi diferente entre os dois grupos de tratamento; d) População incluiu pacientes adultos e pediátricos; f) Melhoría tardia positiva versus melhoria tardia negativa; NS entre a linha de base e seguimento; g) Um paciente foi a óbito por AVC após tratamento com TRE por 1 ano e, portanto, foi excluído da análise final; h) alfa-agalsidase versus beta-agalsidase; i) Anticorpo positivo versus anticorpo negativo; j) Onze homens foram incluídos em ambas as cortes; k) Valor de p para a diferença na variação de massa VE para pacientes tratados versus não tratados. Abreviações: /14d, a cada duas semanas; DP, desvio padrão; EP: erro padrão; HVE, hipertrofia do ventrículo esquerdo; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; IMVE, índice da massa do ventrículo esquerdo; MVE: massa do ventrículo esquerdo; TRE, terapia de reposição enzimática; VE, ventrículo esquerdo.

Tabela 14 Eventos cardíacos compostos reportados entre a linha de base e o seguimento em pacientes adultos

Estudo	Definição	Tratamento (duração do seguimento)		N	Pacientes com ≥1 eventos, N (%)	Medida comparative
Estudos de intervenção						
Fabry Disease Clinical Trial Study Group (Fonte: Banikazemi et al, 2007)(Banikazemi, 2007 #1874)	IM: nova arritmia sintomática que requer medicação antiarrítmica, marcapasso, cardioversão por corrente direta ou implante de desfibrilador; angina instável definida pelas diretrizes da prática nacional e acompanhada de alterações eletrocardiográficas resultando em hospitalização; ou piora da insuficiência cardíaca congestiva que requereu hospitalização	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (35 meses)	51	3 (6)	OR 0,42 (IC 95% 0,058 a 2,7), p = 0,42 ^a	
		Placebo (35 meses)	31	4 (13)		
International Collaborative Fabry Study Group (Fonte: Germain et al, 2015)(Germain, 2015 #2086)	Morte cardíaca e IM	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (120 meses)	52 ^b	2 (4) ^c	--	
Estudos observacionais: Fabry Disease Registry						
Hopkin et al, 2016(Hopkin, 2016 #1909)	Morte cardíaca, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva inicial, FA, taquicardia ventricular, evidência de doença cardíaca progressiva grave o suficiente para exigir a colocação de marcapasso, cirurgia de revascularização do miocárdio, dilatação da artéria coronária ou implantação de um cardioversor/desfibrilador	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (38-52 meses) ^d	1.411 ^b	116 (8) ^e	--	
Outros estudos observacionais						
Breunig et al, 2006(Breunig, 2006 #1882)	Infarto do miocárdio com intervenção coronária subsequente, enxerto de revascularização do miocárdio, implante de marcapasso cardíaco e, Surgimento de FA	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (23 meses)	25	6 (24)	--	

Notas: Dois traços (--) indicam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos de publicações com o conjunto de dados mais completo. Benichou et al, 2009(Benichou, 2009 #2063) relatam os resultados combinados dos ensaios clínicos de Banikazemi et al, 2007(Banikazemi, 2007 #1874) e Germain et al, 2007(Germain, 2007 #1901), e, portanto, não foram incluídos nesta tabela. a) Ajustado por proteínaúria na linha de base; valores não ajustados e ajustados foram os mesmos; valor de p refere-se à comparação entre beta-agalsidase e placebo; b) População incluiu pacientes adultos e pediátricos; c) Foram relatados dois eventos cardíacos: óbito cardíaco em um paciente com 52 anos e baixo comprometimento renal e IM em um paciente com 53 anos e alto comprometimento renal; d) A mediana do tempo de seguimento para o tratamento foi de 4,3 anos em homens e 3,2 anos em mulheres; e) Os eventos ocorreram em 85 homens (9% de todos os homens) e em 31 mulheres (7% de todas as mulheres). Abreviações: /14d, a cada duas semanas; FA, fibrilação atrial; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; IM, infarto do miocárdio; OR, razão de chances (odds ratio).

Tabela 15 Eventos de arritmia e fibrilação atrial relatados entre a linha de base e o seguimento em pacientes adultos

Estudo	Definição	Tratamento (duração do seguimento)	N	Pacientes com ≥1 eventos, N (%)	Medida comparativa
Estudos de Intervenção					
Fabry Disease Clinical Trial Study Group (Fonte: Banikazemi et al, 2007)(Banikazemi, 2007 #1874)	Nova arritmia sintomática com necessidade de medicação antiarrítmica	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (35 meses)	51	2 (4)	--
		Placebo (35 meses)	31	3 (10)	
Tahr et al, 2007(Tahr, 2007 #1996)	Surgimento de fibrilação atrial	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (35 meses)	11	1 (9)*	--
Vedder et al, 2007(Vedder, 2007 #2142)	Surgimento de fibrilação atrial	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (24 meses)	16	2 (13)	--
		alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (>24 meses)	18	1 (6)	
Estudos observacionais					
Breunig et al, 2006	Surgimento de fibrilação atrial	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (23 meses)	25	2 (8)	--
		beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (72 meses)	40	12 (30)	
		História natural (45 anos)	40	--	
Kim et al, 2016(Kim, 2016 #1924)	Arritmias cardíacas, incluindo bradiarritmia, síndrome de Wolff-Parkinson White, bloqueio atrioventricular e bloqueio do ramo esquerdo do feixe de His	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d, com redução de dose devido à escassez do medicamento (média: 8,1 anos)	15 ^b	Arritmias cardíacas foram observadas em 9 homens adultos e 1 mulher adulta no início do tratamento com beta-agalsidase. Essas anormalidades de condução persistiram durante o tratamento com beta-agalsidase.	--
Estudos observacionais com troca de regime terapêutico (switch)					
Tsuboi & Yamamoto, 2012 (Fonte: Tsuboi & Yamamoto, 2014)(Tsuboi, 2014 #2005)	Surgimento de fibrilação atrial	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (24 meses)	11	1 (9) ^c	--
		alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (36 meses) Após troca (beta-agalsidase para alfa-agalsidase)			

Notas: Dois traços (-) indicam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos de publicações com o conjunto de dados mais completo. Benichou et al, 2009 (Benichou, 2009 #2063) relatam os resultados combinados dos ensaios clínicos de Barikazemi et al, 2007 (Barikazemi, 2007 #1874) e Germain et al, 2007 (Germain, 2007 #1901), e, portanto, não foram incluídos nesta tabela. a) Um paciente desenvolveu FA 5 meses após a conclusão do período de observação (ou seja, 40 meses após o início do beta-agalsidase), mas não está claro se esse paciente ainda estava recebendo beta-agalsidase no momento desse evento; b) População incluiu pacientes adultos e pediátricos; c) Após troca de beta-agalsidase para alfa-agalsidase, um paciente com DF clássico desenvolveu FA, que resolveu espontaneamente dentro de aproximadamente 6 meses; não se sabe se o início da arritmia estava associado ao curso natural da DF ou foi desencadeado pela troca de medicamentos. Abreviações: /14d, a cada duas semanas; DF, Doença de Fabry; FA, fibrilhação atrial.

Tabela 16 Outros eventos cardíacos relatados entre a linha de base e o seguimento em pacientes adultos

Estudo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Eventos de angina		Eventos de infarto do miocárdio		Eventos de implantação de marcapasso/desfibrilador		
			Pacientes com ≥1 evento, n (%)	Definição	Pacientes com ≥1 evento, n (%)	Definição	Definição	Pacientes com ≥1 evento, n (%)	Medida comparativa
Estudos de intervenção									
Fabry Disease Clinical Trial Study Group (Fonte: Banikazemi et al, 2007)(Banikazemi, 2007 #1874)	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (35 meses)	51	0 (0)		1 (2)				--
	Placebo (35 meses)	31	1 (3)	--	0 (0)	--	--	--	--
International Collaborative Fabry Study Group (Fonte: Germain et al, 2015)(Germain, 2015 #2086)	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (120 meses)	52*	--	--	1 (2)	--	--	--	--
	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	10	0 (0)	--	--	--	--	--	--
Kallikosi et al, 2006(Kallikosi, 2006 #1917)	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d	11	--	--	--	Desfibrilador Intracardíaco	3 (27) ^b	--	--
Tahir et al, 2007(Tahir, 2007 #1996)	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (≥25 meses)								
Estudos observacionais									
Breunig et al, 2006 Fonte: Breunig et al, 2006(Breunig, 2006 #1882) Fonte: Weidemann et al, 2013(Weidemann et al, 2013 #2016)	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (23 meses)	25	--	Infarto do miocárdio com intervenção coronária subsequente	1 (4)	Implantação de marcapasso cardíaco	2 (8)	--	--
	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (72 meses)	40	--	--	--	CDI	1 (3) ^c	--	--
	História natural (45 anos)	40	--	--	--	--	--	--	--
Tsuboi, 2007(Tsuboi, 2007 #2003)	beta-agalsidase (dose e tempo de seguimento NR)	11	--	--	--	Implantação de marcapasso	Um paciente que recebeu beta-agalsidase foi submetido a um implante de marcapasso para tratar bradicardia de alto grau. Dois pacientes receberam marcapasso antes de iniciar o tratamento com beta-agalsidase. Um quarto paciente recebeu marcapasso, mas nenhum detalhe foi relatado. Não foram observadas complicações como resultado da TRE nos quatro pacientes submetidos ao implante de marcapasso.	--	--
Estudos observacionais com troca de regime terapêutico (switch)									
Lingala et al., 2019 ⁹⁰	Virgem de tratamento (12 meses)	5	--	--	--	Implante de marcapasso	Nenhum paciente recebeu implante de marcapasso		
	Fabrazyme 1,0 mg/kg (12 meses)	7				Um paciente recebeu implante de marcapasso	Um paciente recebeu implante de marcapasso		
	Troca (12 meses)	14	--	--	--	Um paciente recebeu implante de marcapasso	Um paciente recebeu implante de marcapasso		

Estudo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Eventos de angina		Eventos de infarto do miocárdio		Eventos de implantação de marcapasso/desfibrilador	
			Pacientes com ≥1 evento, n [%]	Definição	Pacientes com ≥1 evento, n [%]	Definição	Pacientes com ≥1 evento, n [%]	Medida comparativa
Weidemann et al, 2014 (Fonte: Kramer et al, 2018)(Kramer, 2018 #2093)	Grupo dose regular ^d	37					5 (14) ^a	RR 1,58 (IC 95% 0,99 a 2,48), NS ^f
	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (≥12 meses)							
	Grupo switch ^d	38				Marcapasso/CDI	7 (18) ^a	RR 1,98 (IC 95% 1,39 a 2,81), p<0,05 ^f
	alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (≥12 meses)							
	Grupo re-switch ^d	37					6 (16) ^a	RR 1,77 (IC 95% 1,17 a 2,66), p<0,05 ^f
	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (≥12 meses)							

Notas: Dois traços (--) indicam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos de publicações com o conjunto de dados mais completo. Benichou et al, 2009 #2063) relatam os resultados combinados dos ensaios clínicos de Banikazemi et al, 2007(Banikazemi, 2007 #1874) e Germaln et al, 2007(Germaln, 2007 #1901), e, portanto, não foram incluídos nesta tabela. Weidemann et al, 2014 and Lenders et al, 2016(Lenders, 2016 #1930) reportaram dados de um seguimento menor (um ano e dois anos de seguimento, respectivamente) para o mesmo estudo quando comparado com o estudo de Kramer et al, 2018(Kramer, 2018 #2093) (quatro anos de seguimento), e, portanto não foram incluídos na tabela. a) População incluiu pacientes adultos e pediátricos; b) Três pacientes desenvolveram ectopia ventricular e necessitaram desfibrilador intracardiaco aos 0 meses, 12 meses e 14 meses após o início da TRE; c) Um paciente recebeu CDI 2 anos antes do óbito, com vários episódios documentados de taquicardia ventricular adequadamente controlados pelo dispositivo; d) Todos os pacientes receberam um ano de beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d na linha de base; e) Calculada como a diferença no número cumulativo de eventos entre a linha de base e o seguimento; f) Foram observadas frequências crescentes de implantação de marcapassos entre o exame inicial e o fim do seguimento (24 meses) mas os riscos relativos resultantes foram significativos apenas nos grupos de switch e re-switch. Abreviações: /14d, a cada duas semanas; CDI, cardioversor desfibrilador implantável; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; NR, não reportado; NS, não significativo; RR, risco relativo; TRE, terapia de reposição enzimática.

Tabela 17 Eventos de arritmia e fibrilação atrial relatados entre a linha de base e o seguimento em pacientes pediátricos

Estudo	Definição	Estudos de intervenção			Pacientes com ≥1 evento, n (%)	Medida comparativa
Estudos de intervenção						
Wraith et al, 2008(Wraith, 2008 #2023)	Arritmias sinusais ou anormalidades de condução observadas em ECG	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (11 meses)	16	0 (0)*	--	--

Notas: Dois traços (--) Indicam que os dados não foram reportados. a) Anormalidades cardíacas clinicamente relevantes não foram observadas nas avaliações de ECG ou ecocardiograma na linha de base, e nenhuma alteração ocorreu nas 48 semanas (11 meses) de tratamento com beta-agsalsidase. Arritmias sinusais ou anormalidades de condução não foram observadas em ECGs, e as avaliações ao ecocardiograma revelaram frações de ejeção normais. Abreviações: /14d, a cada duas semanas; ECG: eletrocardiograma.

4.3.5. Desfechos cerebrovasculares

Aspectos principais

- **Pacientes tratados com beta-agalsidase apresentaram baixo risco de eventos cerebrovasculares. As taxas de eventos aproximadas são de 1% ao ano;**
- **O tratamento com TRE não está associado à melhora de lesões da substância branca;**
- **Há escassez de resultados na população pediátrica.**

Ao total, 11 estudos relataram dados relacionados a desfechos cerebrovasculares isquêmicos e três a lesões de substância branca em pacientes adultos. Apenas um estudo avaliou eventos cerebrovasculares em população pediátrica. Os resultados relacionados aos desfechos cerebrovasculares são apresentados nas Tabela 18 a Tabela 20.

Fabrazyme® foi associado a um menor risco de eventos cerebrovasculares em comparação com placebo ou história natural. Um estudo de intervenção de braço único que relatou eventos cerebrovasculares demonstrou uma baixa taxa de eventos de 0% (35 meses de seguimento) em pacientes tratados com Fabrazyme® e o estudo braço único com tempo de seguimento de 10 anos do grupo *International Collaborative Fabry Study* demonstrou uma taxa de eventos cerebrovasculares de 10% em pacientes tratados com Fabrazyme®. Já o estudo de intervenção do grupo *Fabry Disease Clinical Trial Study* mostrou uma diferença de taxa de eventos não significativa de 0% em pacientes com Fabrazyme (n= 51) em comparação com uma taxa de evento de 6% em pacientes com placebo (n= 31) durante os 35 meses de seguimento. O maior estudo observacional não comparativo (n= 1.411) incluído nesta revisão mostrou uma baixa taxa de eventos de 5% em homens e 3% em mulheres durante o tratamento com Fabrazyme durante um período médio de seguimento de 4,3 e 3,2 anos, respectivamente. O único estudo de intervenção que relatou eventos cerebrovasculares em pacientes pediátricos não observou eventos durante o tratamento com Fabrazyme®.

Tabela 18 Eventos de isquemia cerebrovascular relatados entre linha de base e o seguimento em pacientes adultos

Estudo	Definição	Tratamento (duração do seguimento)	N	Pacientes com ≥1 evento, n (%)	Medida comparativa	Valor p ^a
Estudos de intervenção						
<i>Fabry Disease Clinical Trial Study Group</i>	Fonte: Feliglebel et al, 2014 (Feliglebel #2068)	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (27 meses)	25	1 (4)		--
		Placebo (27 meses)	16	2 (13)		
	Fonte: Banikazemi et al, 2007 (Banikazemi #1874)	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (35 meses)	51	0 (0) ^b	OR 0,00 (IC 95% 0,00 a 3,20) ^c	0,14
		Placebo (35 meses)	31	2 (6) ^d		
<i>International Collaborative Fabry Study Group</i> (Fonte: Germain et al, 2015) (Germain, 2015 #2086)	AVC ou AIT, documentado por um médico	beta-agalsidase 0,5 mg/kg/14d (120 meses)	52 ^e	5 (10) ^f	--	--
Tahrir et al, 2007 (Tahrir, 2007 #1996)	AVC	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (35,2 meses)	11	0 (0)	--	--
Estudos observacionais: Fabry Disease Registry						
Hopkin et al, 2016 (Hopkin, 2016 #1909)	Eventos cerebrovasculares: AVC hemorrágico ou isquêmico ou AVC de tipo desconhecido.	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (3,2-4,3 anos)	1,411 ^g	61 (4)	--	--
Outros estudos observacionais						
Arends et al, 2018 ^h	Eventos cerebrais: AVC ou AIT diagnosticado por neurologista	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d ou alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (59 meses)	387	26 (7) ^a	--	--
Breunig et al, 2006 (Fonte: Weidemann et al, 2013) (Weidemann, 2013 #2016)		beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (72 meses)	40	3 (8)	--	--
	Novo AIT	História natural (45 anos)	40	--	--	--
	AVC	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (72 meses)	40	4 (10) ^h	--	--
Koskenvuo et al, 2008 (Koskenvuo, 2008 #1926)		História natural (45 anos)	40	10 (25) ^h	--	--
	AVC	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	9	1 (11)	--	--

Estudo	Definição	Tratamento (duração do seguimento)	N	Pacientes com ≥1 evento, n (%)	Medida comparativa	Valor p
Pisani et al, 2005 (Pisani, 2005 #1967)	Novo episódio isquêmico cerebrovascular	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (24 meses)	9	0 (0)	--	--
Estudos observacionais com troca de regime terapêutico (switch)						
Umgala et al., 2019	AVC	Virgem de tratamento (12 meses)	5	--	--	--
		Fabrazyme 1.0 mg/kg (12 meses)	7	2	--	--
		Troca (12 meses)	14	1	--	--
Tsubol & Yamamoto 2012 (Fonte: Tsubol & Yamamoto 2014) (Tsubol, 2012 #2004)	AVC	alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (12 meses)	13	Nenhum paciente teve um AVC durante os 12 meses de acompanhamento após mudar para alfa-agalsidase.		--
Weidmann et al, 2014 (Fonte: Kramer et al, 2018) (Kramer, 2018 #2093)	Novo AVC ou AIT	Grupo dose regular	37	4 (11) ⁱ	RR 0,20 (IC 95% 0,03 a 0,29)	<0,05
		Grupo switch	38	2 (5) ⁱ	RR 0,17 (IC 95% 0,01 a 0,42)	<0,05
		Grupo re-switch	37	7 (19) ⁱ	RR 1,00 (IC 95% 0,13 a 7,50)	--

Notas: Dois traços (--) indicam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos de publicações com o conjunto de dados mais completo. Benichou et al, 2009 (Benichou, 2009 #2063) relatam os resultados combinados dos ensaios clínicos de Barikazemi et al, 2007 (Barikazemi, 2007 #1874) e Germalin et al, 2007 (Germalin, 2007 #1901) e, portanto, não foram incluídos nesta tabela. Weidemann et al, 2014 and Lenders et al, 2016 (Lenders, 2016 #1930) reportaram dados de um seguimento menor (um ano e dois anos de seguimento, respectivamente) para o mesmo estudo quando comparado com o estudo de Kramer et al, 2018 (Kramer, 2018 #2093) (quatro anos de seguimento), e, portanto não foram incluídos na tabela. a) Os valores de p se referem à comparação entre os valores do fim do seguimento e de linha de base, a menos que indicado de outra forma; b) Nenhum paciente teve AVC ou AIT; c) Ajustado para o proteinúria na linha de base; valores não ajustados e ajustados foram os mesmos; d) Dois pacientes tiveram AVC, nenhum teve

AIT; e) População Incluiu pacientes adultos e pediátricos; f) O evento clínico grave mais frequente foi AVC; chco pacientes tiveram um total de oito AVCs; g) Eventos cerebrais (n = 25); causas de óbito nesses pacientes Incluíram AVC (n = 1); h) Antes do óbito, um paciente teve um AVC e outro teve um AVC antes de doença renal em estágio terminal; i) Calculado como o número de eventos cumulativos entre a linha de base e o tempo de seguimento. Abreviações: /14d, a cada duas semanas; AIT, acidente Isquêmico transitório; AVC, acidente vascular cerebral; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; OR, razão de chances (odds ratio); RR, risco relativo.

Tabela 19 Lesões de substância branca relatadas entre a linha de base e o seguimento em pacientes adultos

Estudo	Definição	Tratamento (duração do seguimento)	N	Pacientes com ≥1 evento, n (%)	Desfecho avaliado	Valor p ^a
Estudos de Intervenção						
Fabry Disease Clinical Trial Study Group (Fonte: Feliglebel et al, 2014){Feliglebel, 2014 #2068}	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (27 meses)	25	--	Mudança média (DP): 0,7 (1,9)	0,741
		Placebo (27 meses)	16	--	Mudança média (DP): 1,0 (2,1)	
Estudos observacionais						
Rombach et al, 2012(Rombach, 2012 #2122)	Desenvolvimento de lesões da substância branca e AVC	beta-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (≥12 meses)	59	--	O HR para o desenvolvimento de lesões de substância branca e AVC foi de 0,74 (IC 95% 0,60 a 0,90) a cada 10 nM de redução de Lyso-GL3 durante o tratamento.	0,009
		beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (≥12 meses)				
		alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (≥12 meses)				
Estudos observacionais com troca de regime terapêutico (switch)						
Polltel et al, 2016(Polltel, 2016 #1969)	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (144 meses)	12	1 (8)	Análise da imagem da ressonância magnética cerebral mostrou piora das lesões da substância branca em quatro pacientes, três dos quais (dois homens) já haviam apresentado comprometimento cerebrovascular anterior, preexistente ao início da TRE, enquanto um paciente do sexo masculino apresentava novas lesões após três anos de tratamento com alfa-agalsidase.	--
		alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (144 meses)				

Notas: Dois traços (--) indicam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos de:

Notas: Dois traços (--) indicam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos de publicações com o conjunto de dados mais completo. a) Os valores de p se referem à comparação entre os valores do tempo de seguimento e de linha de base, a menos que indicado de outra forma. Abreviações: /14d, a cada duas semanas; AVC, acidente vascular cerebral; DP, desvio padrão; HR, hazard ratio; TRÉ, terapia de reposição enzimática.

Tabela 20 Eventos de isquemia cerebrovascular relatados entre linha de base e o seguimento em pacientes pediátricos

Estudo	Definição	Tratamento (duração do seguimento)	N	Pacientes com ≥1 evento, n (%)	Medida comparative	Valor p
Estudos de Intervenção						
Wralth et al, 2008(Wralth, 2008 #2023}	AIT ou AVC	beta-agalsidade 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	16	0 (0)	--	--

Notas: Dots traços (--) Indcam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos de publicações com o conjunto de dados mais completo. Abreviações: /14d, a cada duas semanas; AIT, acidente isquêmico transitório; AVC, acidente vascular cerebral.

4.3.6. Desfechos compostos

Aspectos principais

- Desfechos compostos consistem na combinação dois ou mais desfechos distintos, usualmente com finalidade de aumentar poder de amostra em estudos clínicos;
- Os desfechos individuais, pertencentes a um mesmo desfecho composto, em geral possuíam semelhante importância;
- Em termos absolutos, observaram-se melhores resultados com beta-agalsidase do que com alfa-agalsidase ou placebo, contudo sem obter significância estatística;
- Não há estudos em população pediátrica com desfechos compostos.

Quando avaliado os desfechos compostos, a maioria dos estudos comparados relataram estimativas de efeitos favorecendo Fabrazyme® em relação ao placebo ou Replagal®, apesar de não possuir significância estatística. A eficácia do Fabrazyme® foi maior em pacientes com função renal preservada e em pacientes que iniciaram o tratamento com Fabrazyme® em um estágio anterior. O estudo de fase IV controlado por placebo do grupo *Fabry Disease Clinical Trial* mostrou um risco menor de desenvolver um evento clínico em pacientes em tratamento com Fabrazyme® em comparação com placebo (RR=0,47; p = 0,06). Uma análise secundária em pacientes aderentes ao protocolo mostrou um resultado semelhante e estatisticamente significativo (RR=0,39; p=0,034).

Além disso, um estudo observacional demonstrou que pacientes com histórico prévio de um evento clínico antes do início do tratamento tinham maior probabilidade de desenvolver um evento durante o tratamento. Nenhum estudo relatou desfechos compostos para pacientes pediátricos durante tratamento com Fabrazyme®.

Os resultados relacionados aos desfechos compostos são apresentados na Tabela 21.

Tabela 21 Desfechos compostos relatados entre uma linha de base e o seguimento em pacientes adultos

Estudo	Definição	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Pacientes com ≥1 evento, n (%)	Medida comparativa ^a
Estudos de intervenção						
<i>Fabry Disease Clinical Trial Study Group</i> (Fonte: Banikazemi et al, 2007)(Banikazemi, 2007 #1874)	Tempo para o primeiro evento clínico, incluindo eventos renais (aumento de 33% no nível de creatinina sérica em relação à linha de base ou DRC em estágio final exigindo diálise ou transplante a longo prazo), eventos cardíacos (IM, nova arritmia sintomática com necessidade de medicação antiarrítmica, MP, cardioversão em corrente direta ou implantação de desfibrilador; angina instável acompanhada de alterações no ECG que resultam em hospitalização ou agravamento da insuficiência cardíaca congestiva que requer hospitalização), eventos cerebrovasculares (AVC ou AIT) ou óbito	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (35 meses)	51	14 (28)	HR 0,47 (IC 95% 0,21 a 1,0), ^b p=0,06
		TFG >55 mL/min/1,73m ²	Placebo (35 meses)	31	13 (42)	
			beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (35 meses)	--	--	HR 0,19 (IC 95% 0,05 a 0,82), p=0,025
			Placebo (35 meses)	--	--	
		TFG ≤55 mL/min/1,73m ²	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (35 meses)	--	--	HR 0,85 (IC 95% 0,32 a 2,3), p=0,75
			Placebo (35 meses)	--	--	
		Creatinina sérica ≤132,6 umol/L (≤1,5 mg/dL)	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (35 meses)	--	--	HR 0,25 (IC 95% 0,07 a 0,90), p=0,034
			Placebo (35 meses)	--	--	
		Creatinina sérica >132,6 umol/L (>1,5 mg/dL)	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (35 meses)	--	--	HR 0,80 (IC 95% 0,29 a 2,21), p=0,66
			Placebo (35 meses)	--	--	
		Proteinúria ≤1 (razão entre os níveis de proteína e creatinina urinária, mg/dL)	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (35 meses)	--	--	HR 0,41 (IC 95% 0,13 a 1,3), p=0,13
			Placebo (35 meses)	--	--	
<i>International Collaborative Fabry</i>	Qualquer evento clínico grave, incluindo diálise crônica, transplante renal, IM, insuficiência cardíaca	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (35 meses)	--	--	HR 0,67 (IC 95% 0,24 a 1,9), p=0,44
			Placebo (35 meses)	--	--	
			beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (10 anos)	52 ^c	10 (19)	---

Estudo	Definição	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Pacientes com ≥1 evento, n (%)	Medida comparativa ^a
<i>Study Group</i> (Fonte: Germain et al, 2015)(Germain, 2015 #2086)	congestiva, procedimentos cardíacos importantes (implantação de uma bomba de balão, cardioversor-desfibrilador ou primeiro MP; ou CRM), AVC e óbito					
Vedder et al, 2007(Vedder, 2007 #2142)	A falha no tratamento foi definida como progressão da doença renal (aumento de 33% na creatinina sérica, necessidade de diálise ou transplante), progressão da doença cardíaca (novo infarto, necessidade de cardioversão ou medicamentos antiarrítmicos), insuficiência cardíaca que requer hospitalização) ou ocorrência de um novo AVC ou novos infartos lacunares na RM	--	beta-agalsidase 0,2 ou 1,0 mg/kg/14d (<24 meses) ^c	16	3 (19)	O tempo para falha do tratamento (dentro de 24 meses do tratamento) não foi diferente entre os dois grupos (p = 0,54). Ambos os grupos tiveram uma alta taxa de falha no tratamento, mas a incidência de falha do tratamento não foi diferente entre os grupos.
			alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (<24 meses)	18	5 (28)	
		--	beta-agalsidase 0,2 ou 1,0 mg/kg/14d (≥24 meses) ^c	16	5 (31)	
			alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (≥24 meses)	18	7 (39)	
Estudos observacionais: <i>Fabry Disease Registry</i>						
Hopkin et al, 2016(Hopkin, 2016 #1909)	Eventos clínicos graves incluíram eventos renais (primeira ocorrência de diálise crônica ou transplante renal), eventos cardíacos (óbito cardíaca, IM, insuficiência cardíaca congestiva inicial, FA, taquicardia ventricular, evidência de doença cardíaca progressiva suficientemente grave exigindo MP, CRM, dilatação da artéria coronária ou implantação de um cardioversor/defibrilador), eventos cerebrovasculares (AVC hemorrágico ou isquêmico ou AVC de tipo desconhecido) e óbito (não cardiovascular)	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (38-52 meses) ^d	1,411 ^e	258 (18) ^f	--
Ortiz et al, 2016(Ortiz, 2016 #1961)	Eventos clínicos graves incluíram óbito por qualquer causa ou o primeiro evento nas categorias predefinidas: eventos renais (diálise crônica ou transplante renal), eventos cardiovasculares (IM, insuficiência cardíaca congestiva inicial, FA, taquicardia ventricular, evidência de doença cardíaca progressiva suficientemente grave para exigir MP, CRM, dilatação da artéria coronária ou implantação de um cardioversor/defibrilador) e eventos cerebrovasculares (AVC hemorrágico ou isquêmico)	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (60 meses)	1,044	177 (17) ^g	--
Estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (<i>switch</i>)						

Estudo	Definição	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Pacientes com ≥1 evento, n (%)	Medida comparativa ^a
Sirrs et al, 2014 ^(Sirrs, 2014 #1989)	Desfecho clínico composto que consiste em eventos renais (DRC em estágio final ou declínio no TFG ≥50%, sustentados por 30 dias e excluindo outras causas), eventos cardiovasculares (MP/CDI, CRM, cirurgia de substituição valvar, angioplastia ou stent coronário, cardioversão, hospitalização ou consulta de emergência por angina instável / síndrome coronariana aguda, IM, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia / bradilarrítmia, bloqueio cardíaco, parada cardíaca), evento cerebrovascular (AIT ou AVC ou perda auditiva aguda) ou óbito	Coorte 1b: indivíduos vírgens de TRE que atendiam aos critérios da TRE	alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (59 meses)	62	12 (19,4)	HR 1,29, p=0,67
			beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (59 meses)	30	4 (13,3)	
Outros estudos observacionais						
Arends et al, 2018 ⁸⁶	Os eventos clínicos incluíram eventos renais (DRC em estágio final categoria G5, TFG <15 mL/min/1,73m ² , transplante renal ou diálise), eventos cardíacos (CDI/MP), eventos cerebrais (AVC ou AIT diagnosticados por neurologista) ou óbito por qualquer causa	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (59 meses)	139	38 (27)	HR 0,96 (IC 95% 0,59 a 1,57), ^h p=0,87
			alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d	248	65 (26)	
Breunig et al, 2006 (Fonte: Weidemann et al, 2013 ^(Weidemann, 2013 #2016))	AVC, DRC em estágio final e início de diálise, e óbito	--	História natural (45 anos)	40	21 (53) ⁱ	HR 1,48 (IC 95% 0,72 a 3,06), ^j p=0,284
			beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (72 meses)	40	13 (33) ^k	

Notas: Dots traços (...) indicam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos de publicações com o conjunto de dados mais completo. Benichou et al, 2009^(Benichou, 2009 #2063) relatam os resultados combinados dos ensaios clínicos de Bonikazemi et al, 2007^(Bonikazemi, 2007 #1874) e Germain et al, 2007^(Germain, 2007 #1901), e, portanto, não foram incluídos nesta tabela. a) Os valores de p se referem à comparação entre os valores do tempo de seguimento e de linha de base, a menos que indicado de outra forma; b) HR para beta-agalsidase versus placebo, ajustado pelo protelúria na linha de base; c) Oito pacientes foram tratados com beta-agalsidase 1,0 mg/kg; d) A mediana do seguimento durante o tratamento foi 4,3 anos em homens e 3,2 anos em mulheres; e) População incluiu pacientes adultos e pediátricos; f) Os eventos durante tratamento com TRE foram registrados em 202 homens (21%) e 56 mulheres (13%). Os eventos durante tratamento com TRE foram cardíacos em 47 homens (5%) e 14 mulheres (3%) e óbito não cardíaco em 41 homens (4%) e 5 mulheres (1%); g) 120 eventos ocorreram em 641 homens (19%) e 57 eventos ocorreram em 403 mulheres (14%); eventos cardíacos e renais foram os mais comuns, seguidos por AVC e óbito; h) HR para alfa-agalsidase versus beta-agalsidase, estratificada por sexo e fenótipo e ajustada para a idade no início da TRE e TFG basal; i) Dots traços reportaram diversos eventos; j) Regressão de Cox ajustada por sexo; k) 15 eventos ocorreram em 13 pacientes. Abreviações: /14d, a cada duas semanas; AIT, acidente transitório isquêmico; AVC, acidente vascular cerebral; CDI, cardioversor desfibrilador implantável; CRM, cirurgia de revascularização do miocárdio; DRC, doença renal crônica; ECG, eletrocardiograma; FA, fibrilação atrial; HR, hazard ratio; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; IM, infarto do miocárdio; MP, marcapasso; RM, ressonância magnética; TFG, taxa de filtração glomerular; TRE, terapia de reposição enzimática.

4.3.7. Mortalidade

Aspectos principais

- Os estudos relataram mortalidade variando de 0 a 18% com beta-agalsidase ao longo de um seguimento de 5 meses a 10 anos.
- Não há resultados na população pediátrica.

Ao total, cinco estudos relataram dados relacionados a mortalidade, todos em população adulta. As taxas de mortalidade variaram de 0 a 18% ao longo de um período de seguimento variável de 5 meses a 10 anos. O tamanho de amostra é insuficiente para tecer conclusões diretas a respeito desse desfecho.

Os resultados são apresentados na Tabela 22.

Tabela 22 Mortalidade por todas as causas relatada entre uma linha de base e o seguimento em pacientes adultos

Estudo	Definição	Tratamento (duração do seguimento)	N	Pacientes com ≥ 1 evento, n (%)	Medida comparativa
Estudos de intervenção					
Eto et al, 2005(Eto, 2005 #1897)	Óbito por qualquer causa	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (5 meses)	13 ^a	0 (0) ^b	--
Fabry Disease Clinical Trial Study Group (Fonte: Bankazemi et al, 2007)(Bankazemi, 2007 #1874)	Óbito por qualquer causa	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (35 meses)	51	2 (4) ^c	--
		Placebo (35 meses)	31	1 (3) ^d	
International Collaborative Fabry Study Group (Fonte: Germain et al, 2015)(Germain, 2015 #2086)	Eventos clínicos graves foram definidos como diálise crônica, transplante renal, IM, insuficiência cardíaca congestiva, procedimentos cardíacos (implantação de balão intra-aórtico, cardioversor-desfibrilador ou primelro marcapasso; ou CRM), AVC e óbito.	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (10 anos)	52 ^a	3 (6) ^e	--
Estudos observacionais					
Breunig et al, 2006 (Fonte: Weidemann et al, 2013)(Weidemann, 2013 #2016)	Óbito por qualquer causa	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (72 meses)	40	7 (18) ^f	--
		História natural (45 anos)	40	2 (5)	
Estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)					
Weidemann et al, 2014 (Fonte: Kramer et al, 2018)(Kramer, 2018 #2093)	Eventos clínicos graves foram definidos como óbito resultante de eventos clínicos pré-definidos (arritmia cardíaca que requer CDI, IM, CRM e angioplastia coronariana transluminal percutânea; progressão da doença renal para DRC estágio 5 - TFG 15 mL/min/1,73m ² , com pelo menos 30% de redução do TFG, transplante renal ou diálise -, AVC / AIT)	Grupo dose regular	37	0 (0) ^b	--
		beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (≥12 meses)			
		beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (≥12 meses)			
		alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (≥12 meses)	38	1 (3) ^e	
		alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (≥12 meses)			
		alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (≥12 meses)			
		Grupo re-switch	37	1 (3) ^e	
		beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (≥12 meses)			

Notas: Dois traços (--) indicam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos de publicações com o conjunto de dados mais completo. Benichou et al, 2009 #2063) relatam os resultados combinados dos ensaios clínicos de Banikazemi et al, 2007 #1874) e Germain et al, 2007 #1901), e, portanto, não foram incluídos nesta tabela. Koskenvuo et al, 2008 #1926) não foi incluído na tabela com base nos dados pouco claros e a sobreposição do paciente com Breunig et al, 2006 #1882). a) População incluiu pacientes adultos e pediátricos; b) O resultado é inferido considerando que todos os pacientes completaram o estudo; c) Um paciente foi a óbito por múltiplos êmbolos pulmonares (desfecho primário), apresentava linfedema maciço e usava habitualmente metanfetamina. Um paciente foi a óbito por parada cardíaca súbita (secundária ao seu desfecho primário). Os investigadores não consideraram nenhum óbito relacionado ao tratamento; d) Um paciente foi a óbito por parada cardíaca uma semana após um AVC (secundário ao desfecho primário). Os investigadores não consideraram o óbito relacionado ao tratamento; e) 94% (49/52) estavam vivos no final do período de 10 anos do estudo; f) Um paciente do sexo masculino foi a óbito durante o acompanhamento por sepse e seis homens foram a óbito por morte súbita cardíaca (idade média 53 [dp 6,8]). Todos os pacientes que foram a óbito por parada cardíaca apresentaram taquicardia ventricular de acordo com o ECG avaliado por Holter; g) Duas pacientes foram a óbito devido ao AVC com sepse subsequente e descompensação cardíaca com doença pulmonar obstrutiva crônica desencadeada por infecção, e foram tratadas com alfa-agalsidase no grupo de troca e re-troca, respectivamente. Abreviações: /14d, a cada duas semanas; AT, acidente isquêmico transitório; AVC, acidente vascular cerebral; CDI, cardíaco reversor desfibrilador implantável; CRM, cirurgia de revascularização do miocárdio; DP, desvio padrão; DRC, doença renal crônica; ECG, eletrocardiograma; IM, infarto do miocárdio; TFG, taxa de filtração glomerular.

4.3.8. Qualidade de vida e desfechos reportados pelo paciente

Aspectos principais

- **Pacientes tratados com beta-agalsidase apresentaram melhora na qualidade de vida e na intensidade da dor.**
- **Quatro estudos de intervenção reportaram melhora estatisticamente significativa da qualidade de vida com a beta-agalsidase.**
- O tratamento com beta-agalsidase tendeu a resultar em estabilização da doença;
- Houve declínio em sintomas gastrointestinais (dor e diarreia), além de aumento de peso, com o tratamento com beta-agalsidase;
- Há escassez de resultados na população pediátrica.

Ao total, 24 estudos avaliaram desfechos reportados pelo paciente, como qualidade de vida, dor e sintomas gastrointestinais, em pacientes em uso de beta-agalsidase. Os resultados relacionados a esses desfechos são apresentados nas Tabela 23 a Tabela 25

Quando avaliados os desfechos reportados pelos pacientes, os estudos relataram diminuição significativa na intensidade da dor e melhora na qualidade de vida durante o tratamento com Fabrazyme®. Quatro estudos de intervenção relataram melhora significativa em diferentes domínios do desfecho qualidade de vida (estado geral de saúde, vitalidade, aspectos físicos, aspectos emocionais e saúde mental) no grupo tratado com Fabrazyme®. Ainda, dos quatro estudos observacionais que investigaram sintomas gastrointestinais em pacientes tratados com Fabrazyme®, todos relataram declínio na frequência de dor abdominal e diarreia, com um resultado significativo em um dos estudos. Três desses estudos relataram ganho de peso em pacientes tratados com Fabrazyme®, com um estudo relatando aumento significativo no índice de massa corporal. Um estudo de intervenção demonstrou melhora significativa nos sintomas gastrointestinais em pacientes pediátricos tratados com Fabrazyme® após 24 semanas de terapia.

Tabela 23 Dor, qualidade de vida e gravidade da doença em pacientes adultos

Estudo	Dor	Qualidade de vida	Gravidade da doença
Estudos de Intervenção			
Eng et al, 2001a ¹⁹	A dor foi avaliada pelo <i>Short Form McGill Pain Questionnaire</i> . Comparados aos resultados da linha de base pré-tratamento, os escores "dor geral" e "intensidade atual da dor" foram significativamente melhores após cinco infusões em todas as doses ($p = 0,03$ e $p = 0,004$, respectivamente). Este estudo não foi desenhado com o objetivo de avaliar dor e os pacientes não foram escolhidos com base na presença de dor.	O questionário de qualidade de vida SF-36 indicou melhora pós-tratamento para três domínios: dor, estado geral de saúde e vitalidade. Melhora estatisticamente significativa foi observada nos escores gerais da escala de saúde e saúde mental do SF-36 <i>Health Status Survey</i> .	--
Eto et al, 2005(Eto, 2005 #1897) [*]	A dor foi avaliada pelo <i>Short Form McGill Pain Questionnaire</i> . No geral, a mediana dos escores de dor estavam na extremidade inferior na linha de base e mostraram leve melhora na semana 20, em todos os parâmetros. A mediana da mudança do escore para o domínio "intensidade atual da dor" aproximou-se da significância estatística ($p = 0,063$).	Houve melhora em todos os domínios do SF-36. Observou-se melhora estatisticamente significativa nos valores de mediana para os escores dos domínios estado geral de saúde ($p = 0,023$) e saúde mental ($p = 0,048$). Na semana 20, os valores de mediana da linha de base para o domínio aspectos emocionais aproximaram-se da significância estatística ($p = 0,063$).	--
Fonte: Eng et al, 2001b(Eng, 2001 #1895) ¹⁹	--	Pacientes no grupo beta-agalsidase tiveram melhoras significativas em dois domínios do SF-36 (aspectos físicos e aspectos emocionais), enquanto pacientes no grupo placebo tiveram melhoras significativas nos domínios aspectos físicos e dor SF-36.	--
International Collaborative Fabry Study Group Fonte: Wilcox et al, 2004(Wilcox, 2004 #2020) ²⁰	Os escores de dor, avaliados pelo <i>McGill Pain Questionnaire</i> , permaneceram baixos durante todo o estudo de extensão. Deve-se notar que os pacientes apresentaram baixos escores de dor na entrada (escores médios dor total foram 2,0 no grupo placebo/beta-agalsidase e 4,1 no grupo beta-agalsidase/beta-agalsidase; o maior escore possível é 45). Quatro pacientes no grupo beta-agalsidase/beta-agalsidase e um paciente no grupo placebo/beta-agalsidase interromperam todos os analgésicos entre os meses 27 e 30. Quatro pacientes no grupo beta-agalsidase/beta-agalsidase e dois pacientes no grupo placebo/beta-agalsidase reduziram a dose e/ou a frequência de seus analgésicos. No entanto, a maioria dos pacientes em uso de analgésicos ($n = 34$)	Uma leve melhora foi observada durante o estudo de extensão aberto nos dois grupos de tratamento para a maioria dos parâmetros do SF-36; no entanto, essas alterações não foram estatisticamente significativas.	--

Estudo		Dor	Qualidade de vida	Gravidade da doença
Fonte: Germalin et al, 2007(Germalin, 2007 #1901)*		continuarão utilizando-os conforme a necessidade.		
		Os escores de dor, avaliados pelo <i>McGill Pain Questionnaire</i> , melhoraram com o seguimento para aqueles que relataram dor no pré-tratamento (pontuação > 0). Entre esses pacientes, o escore do domínio "dor geral" reduziu de 1,56 antes do tratamento para 0,93 no mês 54 (p = 0,016). Também foi observada uma melhora estatisticamente significativa nos escores médios da escala visual analógica no mês 54 para esses pacientes (p = 0,007).	Para a maioria dos componentes do SF-36, os pacientes apresentaram uma melhora média após o tratamento a longo prazo com beta-agalsidase. As alterações médias do pré-tratamento até o mês 54 para os domínios aspectos físicos, aspectos emocionais, dor e escala padronizada de componentes físicos (para pacientes com pontuação <100 na primeira medição antes do tratamento) foram estatisticamente significativos (p = 0,015, 0,031, 0,003 e 0,006, respectivamente). Pequenas melhoras foram observadas para os outros domínios, embora nenhuma tenha alcançado significância estatística.	--
Vedder et al, 2007(Vedder, 2007 #2142)		Dados sobre dor estavam disponíveis para 15 pacientes no grupo alfa-agalsidase e para 13 pacientes no grupo beta-agalsidase. Na linha de base, os escores de dor não foram diferentes (alfa-agalsidase: mediana 4, variação 0-8; beta-agalsidase: mediana 4, variação 0-7). Não foi observada redução significativa do escore de dor (BPI-3) após 12 meses de tratamento em nenhum dos grupos (alfa-agalsidase: mediana 0, variação -5-1; beta-agalsidase: mediana -1,5, variação 4-3). O mesmo resultado foi observado na avaliação após 24 meses de tratamento (n = 20).	--	--
Estudos observacionais: <i>Fabry Disease Registry</i>				
Watt et al, 2010(Watt, 2010 #2012)*		--	Pacientes do sexo masculino apresentaram melhora no domínio aspectos físicos (média [DP], de 38,8 [1,29] para 43,0 [1,30]) e nos oito domínios do SF-36 após 1 e 2 anos, e no resumo do domínio saúde mental (de 46,0 [1,22] para 48,9 [1,08]) após 1 ano de beta-agalsidase (p <0,05). No entanto, essa mudança estatisticamente significativa não foi mantida após 24 ou 36 meses. Pacientes do sexo feminino melhoraram no resumo do domínio saúde mental (de 45,9 [1,41] para 49,2 [1,26] em 1 ano e para 48,8 [1,36] em 2 anos) e em seis das oito escalas após 1 e/ou 2 anos de tratamento (p < 0,05). Pacientes cujas pontuações basais do SF-36 estavam abaixo da mediana apresentaram as maiores melhoras. O efeito do	--

Estudo	Dor	Qualidade de vida	Gravidade da doença
		tratamento nos resultados do SF-36 foi mais pronunciado nos homens.	
Outros estudos observacionais			
Choi et al, 2008(Choi, 2008 #1888)*	Crises de dor diminuíram em 1 paciente durante o tratamento com beta-agalsidase.	--	--
Koskenvuo et al, 2008(Koskenvuo, 2008 #1926)	--	A qualidade de vida avaliada pelo SF-36 permaneceu inalterada.	--
Motwani et al, 2012(Motwani, 2012 #1952)	--	--	A mediana FOS-MSSI foi de 16 (variação: 2-39) na linha de base e 14 (2-36) durante o seguimento (3 anos), $p < 0,001$ em todos os pacientes ($n = 66$). Redução significativa no FOS-MSSI também foi observada em todos os subgrupos de sexo, HVE e gravidade (todos os valores de $p < 0,05$).
Pisani et al, 2005(Pisani, 2005 #1967)	As crises de dor desapareceram completamente após aproximadamente 6 meses de tratamento. Os 2 pacientes afetados por crises de dor deixaram de tomar analgésicos no mês 6 da TRE.	--	--
Politel et al, 2014(Politel, 2014 #1915)*	--	A escala SF-36 registrou melhoras significativas nos oito domínios analisados em todos os pacientes ($n = 6$) após dez anos.	--
Rigoldi et al, 2014(Rigoldi, 2014 #1973)	--	--	2/16 pacientes foram tratados com beta-agalsidase 1,0 mg/kg por 5 e 10 anos, respectivamente, e não foram observadas alterações no MSSI (36 versus 36) e (40 versus 40).
Estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)			
FFABRY(Mauhin, 2018 #2108)	--	--	Não houve diferença estatisticamente significativa no MSSI ($p = 0,74$) entre pacientes com e sem anticorpos tratados com TRE.
Lin et al, 2014(Lin, 2014 #1935)*	--	--	Na troca de beta-agalsidase para alfa-agalsidase, a média do MSSI foi de 24,56 nos 9 pacientes com fenótipos clássico, renal e cardíaco. Doze meses após a troca para alfa-agalsidase, a pontuação média foi de 23,33. A doença permaneceu estável aos 12 meses após a troca para alfa-agalsidase, com leves melhoras nos escores cardíacos ou renais em 3 pacientes, e leve deterioração no escore geral em 1 paciente.

Estudo	Dor	Qualidade de vida	Gravidade da doença
Pisani et al, 2013(Pisani, 2013 #1968)	Os escores médios de dor, avaliados pela <i>McGill Pain Questionnaire</i> , melhoraram durante o TRE com beta-agalsidase e permaneceram estáveis (ou seja, sem piora) durante o tratamento com alfa-agalsidase. Dos 10 pacientes, 8 não apresentaram dor após a troca da medicação e permaneceram sem dor durante o tratamento com alfa-agalsidase; dois pacientes estavam sentindo dor no momento da troca da medicação, mas melhoraram levemente durante o período de TRE com alfa-agalsidase.	Para a maioria dos domínios do questionário SF-36, não houve diferenças nos escores médios após o tratamento alfa-agalsidase em comparação com o período pré-switch. Não foram observadas variações do pré-tratamento até o mês 20 para os domínios de aspectos físicos, aspectos emocionais, dor e escala padronizada de componentes físicos; pequenas melhoras foram observadas para os outros componentes, embora nenhuma tenha alcançado significância estatística.	--
Politel et al, 2016(Politel, 2016 #1969)	A progressão da dor neuropática, avaliada pelo BPI, mostrou melhora permanente nos 8 pacientes que receberam beta-agalsidase durante o período do estudo. Os dois pacientes que realizaram switch para alfa-agalsidase durante a escassez de beta-agalsidase apresentaram alterações favoráveis na dor até o momento em que foram substituídos por alfa-agalsidase. Durante esse período, foi reportado retorno da dor distal, com tendência a alívio após o reinício do tratamento com beta-agalsidase. Os quatro pacientes que iniciaram o TRE com alfa-agalsidase mostraram uma tendência errática no BPI.	--	--
Ripeau et al, 2017(Ripeau, 2017 #2121)*	Foi observado um aumento estatisticamente, mas não clinicamente, significativo, de 22% no BPI numa coorte de 33 indivíduos; a média (DP) foi de 6,09 (1,8) (mediana 1,0) na linha de base e 7,7 (2,3) (mediana 1,0) aos 24 meses após a mudança para alfa-agalsidase ($p = 0,032$).	A pontuação geral no questionário de auto-avaliação SF-36 permaneceu inalterada, assim como a maioria dos oito domínios incluídos na pontuação. A mudança foi de 7 pontos ou menos para todos os oito domínios. O domínio de aspectos físicos do SF-36 foi o único domínio que sofreu uma alteração estatística significativa na pontuação, de média (DP) 89,9 (2,3) (mediana 95,0) pontos na linha de base para 87,7 (2,6) (mediana 95,0) após 24 meses de alfa-agalsidase ($p = 0,039$).	O MSSl mostrou que os participantes apresentaram manifestações leves da Doença de Fabry na linha de base e que a doença permaneceu estável 24 meses após a troca para alfa-agalsidase. A média (DP) do MSSl na linha de base foi 22,1 (1,4) (mediana 21) e 22,5 (1,4) (mediana 21) aos 24 meses após a mudança para alfa-agalsidase.
Tondel et al, 2013(Tondel, 2013 #2001)*	--	--	4/12 pacientes foram tratados com beta-agalsidase. O escore renal e de SNC do DS3 foi baixo (0-1) em todos os pacientes exceto na linha de base e foi estável ou melhorou em todos os pacientes, exceto 1, durante o estudo. O escore DS3 cardíaco foi normal (0) em todos os pacientes, exceto em 2, e permaneceu inalterado em todos, exceto 1 paciente. O sistema nervoso periférico os escores clínicos do DS3 variaram de 10 a 12 e

Estudo	Dor	Qualidade de vida	Gravidade da doença
Tsuboi & Yamamoto, 2012{Tsuboi, 2012 #2004}	A dor, avaliada usando o BPI, não aumentou após troca da TRE para alfa-agalsidase. O BPI médio (DP) foi de 0,5 (1,0) antes do switch e 0,2 (0,4) após a troca para alfa-agalsidase (p = 0,500). A média (DP) do BPI (pior dor) foi de 0,6 (1,6) antes da troca e 0,4 (0,9) após a troca para alfa-agalsidase (p = 0,500).	A qualidade de vida, avaliada pelo EuroQol-Dimensions, confirmou a estabilização da Doença de Fabry em relação aos valores antes da troca. O escore médio (DP) foi de 1,0 (0,0) antes da troca e de 0,9 (0,1) após a troca.	12 a 14 na linha de base e foram estáveis ou melhoraram em todos os pacientes, variando de 1 a 4 e 4 a 11, respectivamente. A média do MSSI foi de 22,73 durante o tratamento com beta-agalsidase ^b
Weidemann et al, 2014 (Fonte: Kramer et al, 2018){Kramer, 2018 #2093}	Não houve diferenças em relação a crises de dor ou dor permanente. O número (%) de crises de dor na linha de base, primeiro seguimento e segundo seguimento foram: 4 (11), 4 (11) e 3 (8) para o grupo de doses regulares, 6 (16), 4 (11) e 3 (8) para o grupo de switch e 8 (22), 5 (14), 6 (16) para o grupo de re-switch, respectivamente. Da linha de base maior tempo de seguimento a proporção de pacientes com dor permanente variou de 43 a 49% no grupo com doses regulares, 41 a 47% no grupo switch e 49 a 54% no grupo de re-switch.	--	O escore MSSI mostrou um aumento nos grupos de switch e re-switch até o primeiro acompanhamento (p < 0,05), enquanto o escore MSSI no grupo de dose regular permaneceu estável. Entre o primeiro e o segundo acompanhamento de longo prazo, o escore MSSI permaneceu estável entre os grupos. A pontuação média (DP) do MSSI na linha de base, primeiro seguimento e segundo seguimento foram: 23 (12), 25 (13) e 27 (12) para o grupo de dose regular, 19 (11), 23 (12) e 25 (12) para o grupo de switch e 16 (9), 21 (10) e 22 (11) para o grupo de re-switch, respectivamente.

Notas: Dois traços (--) indicam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos de publicações com o conjunto de dados mais completo. Weidemann et al, 2014 e Lenders et al, 2016{Lenders, 2016 #1930} reportaram dados de um seguimento menor (um ano e dois anos de seguimento, respectivamente) para o mesmo estudo quando comparado com o estudo de Kramer et al, 2018{Kramer, 2018 #2093} (quatro anos de seguimento), e, portanto não foram incluídos na tabela. a) População incluiu pacientes adultos e pediátricos; b) Mesmos resultados reportados por Tsuboi et al, 2014{Tsuboi, 2014 #2005}. Abreviações: BPI, Brief pain inventory; DP, desvio padrão; DS3, sistema de pontuação da gravidade da doença; EOS, Fabry Outcome Survey; HVE, hipertrofia do ventrículo esquerdo; MSSI, Mainz Severity Score Index; SF-36, 36-Item short form survey; SNC, sistema nervoso central; TRE, terapia de reposição enzimática.

Tabela 24 Sintomas gastrointestinais em pacientes adultos

Estudo	Sintomas gastrointestinais	Estudos observacionais: Fabry Disease Registry
Wilcox et al, 2017(Wilcox, 2017 #2162)*		Significativamente menos pacientes relataram dor abdominal no último acompanhamento do que na linha de base (45% versus 31%, p <0,01). Da mesma forma, menos pacientes relataram diarreia no último acompanhamento em comparação com a linha de base (39% versus 27%, p <0,01). Dos pacientes que relataram dor abdominal ou diarreia na linha de base, 55% e 57%, respectivamente, relataram sua ausência na última avaliação. Dos que relataram não ter dor abdominal ou diarreia na linha de base, 20% e 16%, respectivamente, relataram sua presença na última avaliação.
		Outros estudos observacionais
Banikazemi et al, 2005(Banikazemi, 2005 #1876)*		O estudo descreveu quatro homens com idades entre 17 e 40 anos com Doença de Fabry clássica e sintomas gastrointestinais graves antes do tratamento. Após 6-7 meses de terapia com beta-agalsidase (1,0 mg/kg), todos os pacientes relataram dor abdominal ou diarreia como "ausente ou apenas ocasional", interromperam os medicamentos gastrointestinais e ganharam de 3 a 8 kg. Essas melhoras acentuadas nos sintomas gastrointestinais persistiram por mais de 3 anos de tratamento.
Breunig et al, 2006(Breunig, 2006 #1882)		Durante o tratamento, os sintomas gastrointestinais, como dor abdominal e diarreia, melhoraram acentuadamente. Pacientes também relataram ganho de peso. O IMC (kg/m ²) aumentou de (média [DP]) 25,3 (6,5) para 27,3 (6,9) (p=0,02) em pacientes com função renal normal, enquanto não houve alteração nos pacientes com função renal comprometida (22,7 [3,2] versus 23,3 [3,7]).
Pisani et al, 2005(Pisani, 2005 #1967)		Todos os pacientes relataram melhora nos sintomas gastrointestinais após 6 meses de tratamento, associados ao aumento do apetite e ganho de peso em 7 pacientes. Nenhum dos pacientes relatou diarreia após 24 meses de TRE com beta-agalsidase (6/9 relataram diarreia na linha de base). Nenhum paciente relatou dor abdominal após 24 meses de TRE com beta-agalsidase (7/9 relataram dor abdominal na linha de base).
		Estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)
Lingala et al., 2019		Dos cinco pacientes incluídos no estudo que eram virgens de tratamento e foram tratados com Fabrazyme 1.0 mg/kg por 12 meses, dois pacientes apresentaram dor abdominal. Dos sete pacientes incluídos no estudo que receberam Fabrazyme 1.0 mg/kg por 12 meses, dois pacientes apresentaram dor abdominal; dois pacientes apresentaram diarreia e três pacientes apresentaram constipação. Dos 14 pacientes incluídos no estudo que realizaram troca de tratamento, cinco pacientes apresentaram dor abdominal; quatro pacientes apresentaram diarreia e dois pacientes apresentaram constipação.
Weidemann et al, 2014 (Fonte: Kramer et al, 2018)(Kramer, 2018 #2093)		Entre a linha de base e o segundo seguimento, a frequência de dor abdominal aumentou nos pacientes do grupo switch (RR 1,95, IC 95% 1,33-2,85, p <0,05) e no grupo re-switch (RR 1,64, IC 95% 1,08 - 2,51, p <0,05). Pacientes no grupo switch relataram mais eventos de diarreia no primeiro período de acompanhamento (p <0,05). Entre o primeiro e o segundo tempo de seguimento, a frequência de dor abdominal permaneceu estável nos dois grupos com beta-agalsidase, mas aumentou significativamente no grupo switch (p <0,05). A frequência de diarreia permaneceu estável nos grupos dose regular e switch, mas diminuiu significativamente no grupo re-switch após 12 meses estáveis em beta-agalsidase (RR 0,42 95%, IC 0,19-0,93, p <0,05).

Notas: Weidemann et al, 2014 and Lenders et al, 2016(Lenders, 2016 #1930) reportaram dados de um seguimento menor (um ano e dois anos de seguimento, respectivamente) para o mesmo estudo quando comparado com o estudo de Kramer et al, 2018(Kramer, 2018 #2093) (quatro anos de seguimento), e, portanto, não foram incluídos na tabela. a) População incluiu pacientes adultos e pediátricos. Abreviações: IC 95%, intervalo de confiança de 95%; IMC, índice de massa corporal; RR, risco relativo; TRE, terapia de reposição enzimática.

Tabela 25 Sintomas gastrointestinais, em pacientes pediátricos

Estudo	Sintomas gastrointestinais	Estudos de intervenção
Ramaswami et al., 2019	Sintomas gastrointestinais foram reportados em 11 pacientes (68,8%) na linha de base; um paciente reportou vômito durante as primeiras 12 semanas de tratamento. Diarreia crônica não foi detectada em nenhum paciente durante a observação ou tratamento. Relatos de sintomas gastrointestinais diminuíram constantemente com o tratamento, e mudanças significativas foram observadas na semana 24,	A proporção de pacientes que relataram dor abdominal variou, mas diminuiu significativamente após o quinto ano de seguimento (-26,3%; $P = 0,0215$). Alterações nas proporções de pacientes que relataram outros sintomas gastrointestinais não foram significativas.
Wraith et al, 2008		Sintomas gastrointestinais foram reportados em 11 pacientes (68,8%) na linha de base; um paciente reportou vômito durante as primeiras 12 semanas de tratamento. Diarreia crônica não foi detectada em nenhum paciente durante a observação ou tratamento. Relatos de sintomas gastrointestinais diminuíram constantemente com o tratamento, e mudanças significativas foram observadas na semana 24,
Borgwardt et al, 2013	7/10 pacientes reportaram dor abdominal na linha de base, e em 5 houve diminuição da dor durante o período do estudo. Em um paciente não houve alterações nos sintomas; dois pacientes reportaram aumento dos sintomas durante o seguimento (EVA 0-1 e 1-3,5). Um paciente do sexo masculino apresentou dor abdominal pronunciada e recorrente relacionada a infusão de beta-agalsidase, resolvida após troca para alfa-agalsidase.	Estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)

Abreviações: EVA: escala visual analógica.

4.3.9. Biomarcadores

Aspectos principais

- Os estudos, em sua maioria, demonstraram redução em GL-3, Lyso-GL-3 plasmáticos com o uso de beta-agalsidase;
- Os estudos, em sua maioria, demonstraram redução nos níveis de GL-3 urinário com o uso de beta-agalsidase;
- O uso de beta-agalsidase também parece reduzir os depósitos de GL-3 nos podócitos.

Em relação aos biomarcadores, os pacientes tratados com Fabrazyme® mostraram uma diminuição nos níveis plasmáticos de GL-3 e lysoGL-3. Dos oito estudos intervencionais relatados sobre os níveis plasmáticos de GL-3: três estudos de braço único e três estudos comparados relataram uma redução significativa no nível plasmático de GL-3; o ensaio clínico randomizado duplo-cego e o estudo de extensão aberto do grupo *International Collaborative Fabry Study* mostrou uma redução significativa nos níveis plasmáticos de GL-3 em pacientes tratados com Fabrazyme® em comparação ao grupo placebo; este estudo também mostrou depuração completa ou quase completa dos depósitos endoteliais renais de GL-3 em 69% dos pacientes tratados com Fabrazyme®, e todos os estudos de extensão subsequentes relataram depuração contínua dos níveis plasmáticos de GL-3 e dos depósitos de GL-3 no tecido. Além disso, o único estudo de intervenção disponível na população pediátrica mostrou depuração significativa dos níveis plasmáticos e dos depósitos de GL-3 em vários tecidos. Dois dos cinco estudos observacionais relataram uma redução significativa nos níveis plasmáticos de GL-3 em pacientes tratados com Fabrazyme®; um desses estudos relatou um declínio significativo nos níveis plasmáticos de GL-3 em homens, com uma redução não significativa observada em mulheres. Outro estudo mostrou uma redução estatisticamente significativa nos níveis plasmáticos de lysoGL-3 no grupo Fabrazyme® em comparação ao grupo Replagal®. O único estudo de intervenção relatado sobre os níveis plasmáticos de lysoGL-3 demonstrou uma redução significativa entre o início do tratamento e o tempo de seguimento de pacientes em tratamento com Fabrazyme®.

Comparado ao placebo, a diminuição mediana dos níveis urinários de GL-3 foi maior nos pacientes que receberam Fabrazyme®. Cinco estudos de intervenção (dois estudos comparados, dois estudos não comparados e um estudo de *switch* terapêutico) relataram alterações nos níveis urinários de GL-3 entre o início do tratamento e o tempo de seguimento. Ambos os estudos não comparados mostraram redução nos níveis de GL-3 na urina; no entanto, apenas um dos estudos relatou resultado significativo. Um dos estudos comparados mostrou uma redução maior nos níveis de GL-3 na urina em pacientes tratados com Fabrazyme em comparação com pacientes que receberam placebo após 20 semanas de terapia. Além disso, quatro estudos observacionais (três estudos não comparados e um estudo de switch terapêutico) também relataram alterações nos níveis urinários de GL-3. Dois dos estudos não comparados demonstraram redução significativa dos níveis urinários de GL-3 no seguimento. No estudo de switch terapêutico, os resultados mostraram uma redução significativa ao longo do seguimento nos grupos com anticorpos positivos e negativos após a troca para Fabrazyme®; no entanto, o resultado foi significativo apenas para pacientes positivos para anticorpos.

Ainda, dois estudos (quatro publicações) relataram a depuração de podócito de GL-3 e mostraram melhora contínua ao longo do tempo com a exposição ao Fabrazyme®. As publicações do grupo *International Collaborative Fabry Study* demonstraram a depuração contínua de podócitos de GL-3 ao longo do tempo (6 meses, 12 meses e 54 meses) durante o tratamento com Fabrazyme®. O estudo de extensão de 12 meses mostrou adicionalmente uma redução significativa de podócito GL-3.

Os resultados relacionados aos biomarcadores estão apresentados nas Tabela 26 a Tabela 31.

Tabela 26 GL-3 plasmático em pacientes adultos

Estudo	Definição	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Valor na linha de base	Valor após seguimento	Valor p ^a	
Estudos de intervenção								
AGAL 017 Study	EM; níveis normais ≤7,0 ug/mL	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (6 meses)	21	Média (DP): 12,2 (3,4)	Média (DP): 5,9 (1,1) 6 meses de seguimento	<0,001	
			beta-agalsidase 0,3 mg/kg/14d (6-24 meses)	19		Média (DP): 5,7 (1,3) 24 meses de seguimento		
			beta-agalsidase 0,3 mg/kg/14d (1-5 Infusões)	3	Os níveis de GL-3 plasmático apresentaram tendência de diminuir a cada dose, atingindo o menor valor na quinta infusão.			
			beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (1-5 Infusões)	3	2/3 pacientes apresentaram depuração de GL-3 plasmático após a primeira infusão; o terceiro paciente apresentou redução dos níveis de GL-3 plasmático, mas não atingiu níveis indetectáveis.			
			beta-agalsidase 3,0 mg/kg/14d (1-5 Infusões)	3	Os níveis de GL-3 plasmático indetectáveis nos três pacientes após a primeira infusão e permaneceram indetectáveis durante o seguimento.			
Eng et al, 2001a	ELISA (verotoxina) específica para GL-3; normal, nível indetectável <1,2 ng/ml	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/48 h (1-5 Infusões)	3	Os níveis de GL-3 plasmático atingiram o menor nível na Infusão 4; entretanto, a diminuição observada nesses pacientes foi menor do que a observada em pacientes com esquema terapêutico a cada duas semanas.			
			beta-agalsidase 3,0 mg/kg/48 h (1-5 Infusões)	3	Os níveis de GL-3 plasmático atingiram o menor nível na Infusão 4; entretanto, a diminuição observada nesses pacientes foi menor do que a observada em pacientes com esquema terapêutico a cada duas semanas.			
			beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (5 meses)	13 ^c	Média (DP): 3,9 (2,7)	Média (DP): 0,2 (0,8)		<0,001
Fabry Disease Clinical Trial Study Group (Fonte: Benichou et al, 2009)	--	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (35 meses)	51	10 homens apresentaram uma ou mais elevações nos níveis de GL-3 plasmático durante o tratamento, com média (DP) de 12,4 (3,3), 5,3 (1,2), e 9,3 (1,7) ug/mL na linha de base, avaliação com menor nível durante o tratamento e avaliação com maior nível durante o tratamento, respectivamente. Nenhum dos 7 pacientes soronegativos apresentaram aumento dos níveis de GL-3 plasmático, mas uma ou mais elevações ocorreram em 2/12 (17%), 4/24 (17%), e 4/10 (40%) pacientes nos subgrupos com baixa, intermediária e alta titulação, respectivamente.			
			Placebo (35 meses)	31	Houve tendência de diferença entre os subgrupos de acordo com a titulação (p = 0,06); entretanto, os níveis plasmáticos de GL-3 na linha de base não eram equivalentes entre os subgrupos, sendo menores nos pacientes soronegativos e maiores nos pacientes com alta titulação.			
			beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (5 meses e 6 meses de extensão)	29 ^c	Média (DP): 14,5 (10,5)	Foi observada uma diferença significativa entre beta-agalsidase e placebo. Os níveis de GL-3 plasmático diminuíram durante a fase aberta do		
International Collaborative Fabry Study Group (Fonte: Eng et al, 2001b)	ELISA quantitativa; valor limite de GL-3 plasmático	--	Placebo	29 ^c	Média (DP): 14,6 (9,6)	Foi observada uma diferença significativa entre beta-agalsidase e placebo. Os níveis de GL-3 plasmático diminuíram durante a fase aberta do		
			beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (5 meses e 6 meses de extensão)	29 ^c	Média (DP): 14,6 (9,6)	Foi observada uma diferença significativa entre beta-agalsidase e placebo. Os níveis de GL-3 plasmático diminuíram durante a fase aberta do		

Estudo	Definição	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Valor na linha de base	Valor após seguimento	Valor p*
Fonte: Wilcox et al, 2004	para detecção <1,2 ng/mL		(5 meses e troca para beta- agalsidase por 6 meses)			estudo, após o placebo ser substituído por beta-agalsidase.	
		--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (30 meses)	47 ^c	--	Em 30 meses, o nível de GL-3 era 3,5 (1,3); 44/47 (94%) pacientes apresentavam níveis normais de GL-3 plasmático.	--
		--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (54 meses)	52 ^c	--	A média dos níveis de GL-3 plasmático se manteve normal até o mês 54 em ambos os grupos (beta- agalsidase/ beta-agalsidase e placebo/ beta-agalsidase).	--
		--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (120 meses)	52 ^c	--	A média dos níveis de GL-3 plasmático normalizou em até 6 meses de tratamento e se manteve normal até o fim do seguimento.	--
Fonte: Benichou et al, 2009					Nos estudos fase III, 13 homens apresentaram uma ou mais avaliações com elevação dos níveis de GL-3 plasmáticos durante o tratamento, com média (DP) de 12,9 (2,0), 4,4 (1,8), e 9,3 (2,2) ng/mL na linha de base, avaliação com menor nível durante o tratamento e avaliação com maior nível durante o tratamento, respectivamente. Diferença não significativa (p = 0,57) foi observada na proporção de pacientes com elevação dos níveis de GL-3 plasmático entre os subgrupos de pacientes com soronegativos (1/4 [25%]), baixa titulação (4/13 [31%]), titulação intermediária (2/13 [15%]) e alta titulação (6/15 [40%]). Nos estudos de fase III, nenhuma mulher apresentou níveis elevados de GL-3 plasmático antes ou durante o tratamento. Houve tendência de diferença entre os subgrupos de acordo com a titulação (p = 0,06); entretanto, os níveis plasmáticos de GL-3 na linha de base não eram equivalentes entre os subgrupos, sendo menores nos pacientes soronegativos e maiores nos pacientes com alta titulação.		
	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (120 meses)	52 ^c				
Kaaliokoski et al, 2006	-- (unidade: ug/mL)	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	10	Média (DP): 8,4 (2,7)	Média (DP): 3,5 (1,3) 6 meses de seguimento Média (DP): 3,2 (1,4) 12 meses de seguimento	<0,01 <0,01
	Vedder et al, 2007	Cromatografia líquida de alta eficiência	beta-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (24 meses)	13	Média (DP): 3,31 (2,3)	Média (DP): 2,48 (0,9) 12 meses de seguimento (n=13) Média (DP): 2,23 (1,1) 24 meses de seguimento (n=10)	0,012 --
alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (24 meses)			17	Mediana (DP): 4,6 (2,6)	Mediana (DP): 3,3 (1,2) 12 meses de seguimento (n=17) Mediana (DP): 3 (2,1) 24 meses de seguimento (n=13)	0,009 --	
Estudos de intervenção, com troca de regime terapêutico (switch)							
INFORM		--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d	15 ^c	--	Mudança média da linha de base: 0,5	<0,05 ^a

Estudo	Definição	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Valor na linha de base	Valor após seguimento	Valor p ^a
	Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa valores normais <7,0 mg/mL		(6 meses)			2 meses de seguimento Mudança média da linha de base: -0,7 4 meses de seguimento Mudança média da linha de base: -0,9 6 meses de seguimento	
Estudos observacionais							
Chol et al, 2008	Método de Bligh-Dyer modificado; valores normais de GL-3 plasmático entre 3,88 e 9,87 ug/mL	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (3-6 meses)	11 ^c	Todos os pacientes apresentavam níveis elevados de GL-3 plasmático na linha de base, exceto duas mulheres heterozigotas. Os níveis de GL-3 plasmático foram reduzidos aos valores normais entre 3 e 6 meses de do início da TRE com beta-agalsidase, exceto em dois pacientes.		--
Elliott et al, 2006	Espectrometria de massa antes e depois da TRE (ug/mL)	--	beta-agalsidase 1,0 ou 2,0 mg/kg/14d (17,1 meses)	5	Mudança média (IC 95%) da linha de base: -5,3 (0,5-10,1)		0,04
Kim et al, 2016	Variação normal, 3,9-9,9 ug/mL	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d, com algumas reduções da dose devido a escassez do medicamento (média: 7,9 anos)	19 ^c	Média (DP): 16,7 (10,2)	Os níveis plasmáticos de GL-3 reduziram significativamente após 3 meses de TRE com beta-agalsidase e normalizaram após 1 a 2 anos de tratamento.	--
Estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)							
Tsuboi & Yamamoto, 2012 (Fonte: Tsuboi & Yamamoto, 2014)	Valor normal para GL-3, média (DP): <2,9 (1,4) nmol/L	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (24 meses) <i>Antes da troca</i> alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (36 meses) <i>Após a troca</i>	11	Os níveis de FL-3 plasmático reduziram gradualmente durante o tratamento com beta-agalsidase; não foi observado aumento significativo após troca para alfa-agalsidase.		--
Vedder et al, 2008	Cromatografia líquida de alta eficiência	AC+	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	8	Mediana (variação): 4,39 (1,20-8,74)	Mudança da linha de base, mediana (variação): -3,86 (-5,73, -2,14)	0,012
		AC -		2		Mudança da linha de base, mediana (variação): -2,87 (-3,11, -2,63)	0,18
		AC +	beta-agalsidase/ alfa-agalsidase 0,2 mg/kg (12 meses)	9		Mudança da linha de base, mediana (variação): -2,44 (-5,17, -0,23)	0,008
		AC -		9		Mudança da linha de base, mediana (variação): -2,32 (-5,81, -0,32)	0,015
		Homens		9	Mediana (variação):	Mediana (variação): 2,91 (1,72-3,57)	<0,01

Estudo	Definição	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Valor na linha de base	Valor após seguimento	Valor p ^a
Fonte: van Breemen et al, 2011	Valores normais de GL-3 plasmático <3,18 µM		beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)		6,56 (3,97-8,74)	3 meses de seguimento (n=6) Mediana (variação): 2,77 (1,34-3,37) 12 meses de seguimento	<0,01
		Homens	beta-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (12 meses)	6	Mediana (variação): 4,91 (3,31-9,10)	Mediana (variação): 3,08 (2,22-5,50) 3 meses de seguimento Mediana (variação): 3,38 (1,85-3,93) 12 meses de seguimento	<0,01
		Homens	alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (12 meses)	7	Mediana (variação): 7,03 (5,95-8,80)	Mediana (variação): 4,31 (2,74-5,29) 3 meses de seguimento (n=6) Mediana (variação): 3,74 (3,07-6,42) 12 meses de seguimento	<0,01
		Mulheres	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	9	Mediana (variação): 2,53 (1,20-6,76)	Mediana (variação): 1,76 (0,79-3,65) 12 meses de seguimento (n=8)	NS
		Mulheres	beta-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (12 meses)	5	Mediana (variação): 2,34 (0,77-4,18)	Mediana (variação): 2,48 (1,40-3,01) 12 meses de seguimento	NS
		Mulheres	alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (12 meses)	7	Mediana (variação): 2,82 (2,45-3,28)	Mediana (variação): 2,44 (2,02-3,60) 12 meses de seguimento	NS

Notes: Dots traços (--) indicam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos da publicação com o banco de dados mais completo. a) Os valores de p se referem à comparação entre os valores do fim do seguimento e de linha de base, a menos que indicado de outra forma; b) 6 meses de seguimento versus 24 meses de seguimento; c) População incluiu pacientes adultos e pediátricos; d) beta-agalsidase versus placebo; e) Linha de base com tratamento prévio com alfa-agalsidase versus seguimento; f) AC- versus AC+. Abreviações: /14d, a cada duas semanas; AC, anticorpos; DP, desvio padrão; ELISA, ensaio de imunoborção enzimática; GL-3, globotriasilceramida; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; NS, não significativo; TRF, terapia de reposição enzimática.

Tabela 27 Lyso-GL-3 plasmático em pacientes adultos

Estudo	Definição	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Valor na linha de base	Valor após seguimento	Valor p ^a
Estudos de intervenção, com troca de regime terapêutico (switch)							
INFORM	Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa; valores normais para lyso-GL-3 plasmático eram <5 ng/mL (n = 100, de 50 mulheres e 50 homens)	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (6 meses)	15 ^b	--	Mudança média: -12,8 2 meses de seguimento Mudança média: -16,1 4 meses de seguimento Mudança média: -16,7 6 meses de seguimento	<0,001 ^c
Estudos observacionais							
Arends et al, 2018	Mudança avaliada com espectrometria de massa utilizando glicina ou lyso-GL-3 marcada com isótopo como controle interno	Homens Doença de Fabry clássica	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (59 meses)	153	Diferença na inclinação das curvas de lyso-GL-3 plasmático entre alfa-agalsidase e beta-agalsidase β inclinação alfa--beta (IC 95%) ajustado para sexo e fenótipo: -18,06 (-25,81 a -10,03)	Diferença na inclinação das curvas de lyso-GL-3 plasmático entre alfa-agalsidase e beta-agalsidase β inclinação alfa--beta (IC 95%) ajustado para sexo e fenótipo: -1,07 (-2,04 a -0,11)	<0,001 ^d
			alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (59 meses)				
		Mulheres e homens com Doença de Fabry tardia	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (59 meses)				
			alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (59 meses)				
Estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)							
Lenders et al, 2019	--	Masculino	beta-agalsidase 1.0 mg/kg (52 semanas)	8	Média (DP): 17,4 (13,3)	Média (DP): 14,9 (8,2)	0.3738
		Feminino		7	Média (DP): 5,5 (2,3)	Média (DP): 5,2 (2,0)	0.3547
Umgala et al., 2019	≤ 2.4 nmol/L	Virgem de tratamento	12 meses	5	Média (DP): 15,1(24,38)	Média (DP): 4,02 (3,86)	--
		Fabrazyme 1.0 mg/kg		7	Média (DP): 33,48(28,34)	Média (DP): 48,68 (64,36)	--
		Troca		14	Média (DP): 42,75 (57,78)	Média (DP): 19,86 (30,29)	--
Tsubol & Yamamoto, 2012 (Fonte: Tsubol & Yamamoto, 2014)	-- pmol/mL	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (24 meses)	11	-- ^e	Média (DP): 3,4 (0,7)	--

Estudo	Definição	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Valor na linha de base	Valor após seguimento	Valor p ^a
Vedder et al, 2008 (Fonte: van Breemen et al, 2011)(van Breemen, 2011 #2140)	O limite da detecção de lyso-GL-3 plasmático é 3 nM	Homens	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	6	Mediana (variação): 189 (134-397)	Mediana (variação): 52 (33-76) 3 meses de seguimento	<0,05
				9		Mediana (variação): 55 (23-113) 12 meses de seguimento	
			beta-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (12 meses)	6	Mediana (variação): 192 (102-263)	Mediana (variação): 87 (20-120) 3 meses de seguimento	
				6		Mediana (variação): 96 (16-131) 12 meses de seguimento	
		Homens	alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (12 meses)	6	Mediana (variação): 220 (148-250)	Mediana (variação): 86 (46-136) 3 meses de seguimento	
				7		Mediana (variação): 118 (52-149) 12 meses de seguimento	
				9		Mediana (variação): 5 (0-143) 12 meses de seguimento	
		Mulheres	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	5	Mediana (variação): 8 (6-11 (7-29)		
				7	Mediana (variação): 13 (6-19)		
				37	Média (DP): 18,9 (15,2)		
Weidemann et al, 2014 (Fonte: Kramer et al, 2018)(Kramer, 2018 #2093)	Utilizado como referência (Matreya LLC, Pleasant Gap, PA, EUA) e proprionato de fluticasona como controle interno; ng/mL	--	Grupo de dose regular	37	--	Média (DP): 18,4 (16,6)	0,48 ^f
						Média (DP): 26,7 (34,4)	
		--	Grupo switch	38	--	Média (DP): 26,6 (28,4)	0,97 ^f
						Média (DP): 17,5 (15,8)	
		--	Grupo re-switch	37	--	Média (DP): 11,7 (13,1)	<0,05 ^f
						Média (DP): 11,7 (13,1)	

Nota: Dois traços (--) indicam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos da publicação com o banco de dados mais completo. a) Os valores de p se referem à comparação entre os valores do fim do seguimento e de linha de base, a menos que indicado de outra forma; b) População incluiu pacientes adultos e pediátricos; c) Linha de base com tratamento prévio de alfa-agalsidase versus seguimento; d) beta-agalsidase versus alfa-agalsidase; e) Valor na linha de bases disponíveis na Figura 4 do artigo(Tsuboi, 2014 #2005); f) Primeira versus segundo seguimento. Abreviações: /14d, a cada duas semanas; DP, desvio padrão; GL-3, globotriasilceramida; IC 95%, intervalo de confiança de 95%.

Tabela 28 GL-3 urinário em pacientes adultos

Estudo	Definição	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Valor na linha de base	Valor após seguimento	Valor p ^a
Estudos de Intervenção							
AGAL 017 Study (Lubanda, 2009 #1938)	Espectrometria de massa; µg/mg Cr	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (6 meses)	21	Média (DP): 221 (152)	Média (DP): 73 (68) (6 meses)	<0,001
			beta-agalsidase 0,3 mg/kg/14d (24 meses)	19		Média (DP): 120 (112) (24 meses)	0,001 ^c
Eto et al, 2005 (Eto, 2005 #1897)	Concentração de GL-3 (ELISA), sedimento urinário; nmol/litro	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (20 semanas)	13 ^b	Média (DP): 4,085 (2,077)	Média (DP): 2,687 (2,514)	0,244
International Collaborative Fabry Study Group (Fonte: Eng et al, 2001b) (Eng, 2001 #1895)	ELISA quantitativa	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (20 semanas)	29 ^a	Mediana da mudança da linha de base: -34,1%		--
			Placebo (20 semanas)	29 ^b	Mediana da mudança da linha de base: -6,2%		--
Vedder et al, 2007 (Vedder, 2007 #2142)	Concentração urinária de GL-3 (Cable et al, 1982 e Linthorst et al, 2004); nmol/24 h	--	beta-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (24 meses)	16	Mediana (DP): 802 (1,133)	Mediana (DP): 775 (1,382) (12 meses)	0,65 ^d
						Mediana (DP): 1,173 (1,372) (24 meses)	--
			alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (24 meses)	18	Mediana (DP): 1,112 (1,409)	Mediana (DP): 476 (1,069) (12 meses)	--
						Mediana (DP): 482 (1,190) (24 meses)	--
Estudos de intervenção, com troca de regime terapêutico (switch)							
INFORM (Goker-Alpan, 2015 #1903)	Clorofórmio/metanol, mensurado com cromatografia líquida e espectrometria de massa; variação normal para GL-3 urinário <81 mg/mmol creatinina	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (6 meses)	15 ^b	Média da mudança da linha de base em alfa-agalsidase: -7,6 (2 meses)		>0,05 ^e
					Média da mudança da linha de base em alfa-agalsidase: -9,9 (4 meses)		
					Média da mudança da linha de base em alfa-agalsidase: -11,1 (6 meses)		
Estudos observacionais							
Choi et al, 2008 (Choi, 2008 #1888)	Método de Bligh-Dyer modificado; variação normal de GL-3 urinário 0,008-0,898 µg/mg Cr	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (6-9 meses)	11 ^b	Variação 0,05-15,11	Os níveis de GL-3 urinário diminuíram significativamente entre 6 e 9 meses após o início de beta-agalsidase exceto em um paciente.	--
Kim et al, 2016 (Kim, 2016 #1924)	Variação normal, 0,01-0,9 µg/mg Cr	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d, com some	19 ^b	Média (DP): 5 (4)	Os níveis de GL-3 urinário reduziram significativamente após 3	--

Estudo	Definição	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Valor na linha de base	Valor após seguimento	Valor p ^a
Ohashi et al, 2007(Ohashi, 2007 #2158)	Normalização, definida como níveis urinários de GL-3 abaixo de 1,3 ug/mL Cr em duas mensurações consecutivas		reduction due a shortage (média: 7,9 anos)			meses de TER com beta-agalsidase e normalizaram após 3 anos de tratamento com beta-agalsidase; média: 0,2 em 120 meses	
		Soronegativos	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	7 ^b	Média (DP): 11,6 (11,4)	As curvas de incidência cumulativa de pacientes com normalização começaram a se separar após 3 meses de tratamento e foram significativamente diferentes durante o período de tratamento.	0,0002 ^f
		Soropositivos		7 ^b	Média (DP): 23,3 (14,3)		
		Estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)					
Lingala et al., 2019	≤ 2.4 nmol/L	Virgem de tratamento	12 meses	5	Média (DP): 32,8 (42,41)	Média (DP): 28 (34,13)	--
		Fabrazyme 1.0 mg/kg		6	Média (DP): 27,83 (17,44)	Média (DP): 20,16 (11,47)	--
		Troca		10	Média (DP): 22,3(25,35)	Média (DP): 17,3 (20,6)	--
		Vedder et al, 2008(Vedder, 2008 #2008)	-- mg/mmol Cr	AB+	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	7	Mudança da linha de base: -0,336 (-1,43, 0)
AB-	9			Mudança da linha de base: -0,05 (-0,319, 0,008)		0,07	
AB+	beta-agalsidase/ alfa-agalsidase 0,2 mg/kg (12 meses)			6	Mudança da linha de base: 0,318 (variação: 0,003 a 0,412)		0,05
AB-				13	Mudança da linha de base: -0,037 (variação: -1,377 a 0,012)		0,002

Nota: Dois traços (--) indicam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos da publicação com o banco de dados mais completo. *a)* Os valores de p se referem à comparação entre os valores do fim do seguimento e de linha de base, a menos que indicado de outra forma; *b)* População incluiu pacientes adultos e pediátricos; *c)* 6 meses de seguimento versus 24 meses de seguimento; *d)* beta-agalsidase versus alfa-agalsidase; *e)* Linha de base com tratamento prévio de alfa-agalsidase versus seguimento; *f)* Soropositivo versus soronegativo. **Abreviações:** AC, anticórpico; Cr, creatinina; DP, desvio padrão; ELISA, ensaio de imunoadsorção enzimática; GL-3, globotriaosilceramida.

Tabela 29 Podócitos em pacientes adultos

Estudo	Definição	Tratamento (duração do seguimento)	N	Resultados	Valor p"
Estudos de Intervenção					
International Collaborative Fabry Study Group	Fonte: Thurberg et al, 2002(Thurberg, 2002 #2134)	GL-3 em podócitos	29 ^b	No grupo tratado com beta-agalsidase, 5% dos pacientes apresentaram uma redução nos níveis de GL-3 em podócito após 5 meses. Essa taxa aumentou para 18% após adicionais 6 meses de tratamento, mostrando uma melhora contínua no desfecho. No grupo placebo, 0% dos pacientes apresentaram redução no acúmulo de GL-3 da linha de base até 5 meses de seguimento. Após o início do tratamento com beta-agalsidase por 6 meses adicionais, 23% of pacientes começaram a apresentar uma redução nos níveis de GL-3 nos podócitos.	--
		beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (5 meses e 6 meses de extensão)			
	Fonte: Germahn et al, 2007(Germahn, 2007 #1901)	Podócitos (clearance)	6 ^b	Foi observada melhora contínua no clearance até o mês 54; 67% (4/6) dos pacientes demonstraram uma redução de 1 ponto nas inclusões de GL-3 em podócitos, em comparação com a linha de base.	--
		beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (54 meses)			
	Fonte: Najafian et al, 2016(Najafian, 2016 #2163)	Alteração na média do volume de GL-3 por podócito	6	A média do volume de GL-3 por podócito reduziu em 73%. Após o tratamento com beta-agalsidase por aproximadamente 1 ano, a carga de GL-3 nos podócitos foi substancialmente reduzida.	0,02
		Alteração média no volume dos podócitos		Média de 63% de redução no volume dos podócitos.	
Estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)					
Skrunes et al, 2017(Skrunes, 2017 #2129)	Escore de podó composto	beta-agalsidase 1,0mg/kg/14d (5 anos) alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (3 anos subsequentes)	3 ^{bc}	O escore composto de podócito e GL-3 aumentou de 0,4 no ano 5 para 1,3 no ano 8 (n=1); o escore aumentou de 2,9 após 5 anos de alta dose de TRE para 4,0 após 3 anos sem tratamento ou com baixa dose (n=1); os escores diminuíram de 7,0 na linha de base para 4,9 no ano 5 e os pedicelos dos podócito foram normalizados.	--

Nota: Dois traços (--) Indicam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos da publicação com o banco de dados mais completo. a) Os valores de p se referem à comparação entre os valores do fim do seguimento e de linha de base, a menos que indicado de outra forma; b) População incluiu pacientes adultos e pediátricos; c) Um homem diagnosticado com 5 anos de idade, uma mulher diagnosticada com 9 e um homem diagnosticado com 18. Abreviações: /14d, a cada duas semanas; GL-3, globotriasilceramida; TRE, terapia de reposição enzimática.

Tabela 30 GL-3 plasmático em pacientes pediátricos

Estudo	Definição	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Valor na linha de base	Valor após seguimento	Valor p ^a
Estudos de intervenção							
Ramaswami et al., 2019	>7.03 ug/mL	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg 2x por semana ou 0.5 mg/kg 2x por semana (260 semanas)	26	Média (DP): 6,29 (0,99)	Média (DP): 4,52 (0,50)	.0001
Wralth et al, 2008(Wralth, 2008 #2023)	Valores normais ≤ 7,03 ug/mL	Homens	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 meses)	11-14	Mediana: 15,9	Mediana: 6,3	0,001
		Mulheres		2	≤5	≤5	NS
Estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)							
Borgwardt et al, 2013(Borgwardt, 2013 #2065)	Valores normais para Gb-3 plasmático: 1,6-3,3 µmol/L, e GL-3 ≤7 µg/mL	--	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (2-33 meses)	6	3/5 pacientes do sexo masculino apresentaram aumento na concentração de Gb-3 na linha de base (7,6–9,7 µmol/L); um paciente do sexo feminino apresentou concentração levemente elevada de Gb-3 na linha de base (3,9 umol/L). As concentrações plasmáticas retornaram para os valores normais após 2 a 33 meses de tratamento em todos os pacientes.		

Nota: Dois traços (--) indicam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos da publicação com o banco de dados mais completo. **a)** Os valores de p se referem à comparação entre os valores do fim do seguimento e de linha de base, a menos que indicado de outra forma. **Abreviações:** /14d, a cada duas semanas; Gb-3/GL-3, globotriaosilceramida; NS, não significativo.

Tabela 31 GL-3 urinário em pacientes pediátricos

Estudo	Definição	Subgrupo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Valor na linha de base	Valor após seguimento	Valor p
Estudos de intervenção							
Ramaswami et al., 2019	>0.03 mg/mmol creatinine	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg 2x por semana ou 0.5 mg/kg 2x por semana (260 semanas)	26	Média (DP): 0,59 (0,15)	Média (DP): 0,30 (0,15)	.0010
Estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)							
Borgwardt et al, 2013(Borgwardt, 2013 #2065)	Valores de referência para a razão GL-3:esfingomielina urinária <0,3mol/mol; razão GL-3:creatinina <10 µmol/mol	Homens	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (2-33 meses)	4	Razão GL-3:creatinina elevada em todos os 4 pacientes do sexo masculino	Três pacientes do sexo masculino apresentaram aumento da razão GL-3:esfingomielina entre 1,5-7,7 mol/mol (valores de referência: <0,3mol/mol), diminuindo em direção a normalidade após 5-27 meses. Um homem apresentou aumento na razão GL-3:creatinina - 139 µmol/mol (valores de referência: <10 µmol/mol) com aumento dos valores durante o seguimento.	--
		Mulheres			Razão GL-3:creatinina normal em três mulheres e levemente elevada em uma mulher (25,7 µmol/mol)	Mulheres com aumento na razão durante a linha de base apresentaram normalização durante o período de seguimento.	

Nota: Dois traços (--) indicam que os dados não foram reportados. Os dados foram extraídos da publicação com o banco de dados mais completo. Abreviações: /14d, a cada duas semanas; GL-3, globotriaosilceramida.

4.3.10. Imunogenicidade e eventos adversos infusionais

Aspectos principais

- Uma vez que a beta-agalsidase é uma proteína recombinante, o desenvolvimento de anticorpos IgG é esperado. Contudo, apesar da presença de anticorpos, a beta-agalsidase tem se mostrado efetiva na dose de 1.0 mg/kg/14d em múltiplos estudos;
- Não são observados usualmente diferença na efetividade terapêutica de acordo com os títulos de anticorpos;
- Há soroconversão e anticorpos são formados geralmente nos primeiros três meses de tratamento, contudo a concentração tende a diminuir ao longo do tratamento;
- Em estudos clínicos, entre 53% e 91% dos pacientes homens adultos em tratamento com beta-agalsidase desenvolveram anticorpos IgG;
- Não parece haver diferença na imunogenicidade entre populações adultas e pediátricas;
- A infusão de beta-agalsidase costuma ser bem tolerada, com reações infusionais e reações de hipersensibilidade sendo pouco frequentes, e de pequena gravidade.

Em relação a imunogenicidade, como Fabrazyme® é uma proteína recombinante, é esperado o desenvolvimento de anticorpos IgG em pacientes com pouca ou nenhuma atividade residual de enzima endógena; no entanto, apesar da presença de anticorpos antidrogas (ADAs), o Fabrazyme® demonstrou ser eficaz na dose aprovada de 1,0 mg/kg a cada duas semanas em vários estudos. A maioria dos pacientes do sexo masculino converte e desenvolve ADAs de IgG nos primeiros três meses de tratamento com Fabrazyme®, mas a concentração ou titulação de anticorpos diminui ao longo do tempo durante o tratamento contínuo para a maioria dos pacientes. Devido à presença da enzima lisossômica α -galactosidase A (α GAL-A), as mulheres são menos propensas a desenvolver ADAs em comparação aos homens. A soroconversão em mulheres é de fato menos frequente e o tempo para o desenvolvimento de ADAs de IgG é geralmente mais longo do que em homens.

Quando a soroconversão ocorre em mulheres, ela é associada a títulos mais baixos de ADAs ou subsequente tolerância. Em estudos clínicos, 53% a 91% dos pacientes do sexo masculino adultos com Fabry tratados com Fabrazyme® desenvolveram anticorpos IgG. Em um estudo, o risco relativo de desenvolver anticorpos neutralizantes aumentou em pacientes com mutações sem sentido no gene *GLA*; no entanto, outros estudos não observaram essa relação entre tipos de mutação (sem sentido versus *missense*) e status de soroconversão.

Os pacientes tratados com Fabrazyme® preservaram a TFG estimada mesmo na presença de ADAs. No estudo de extensão Fase III, a função renal avaliada pela creatinina sérica permaneceu estável por 30 a 36 meses de tratamento, apesar de aproximadamente 90% dos pacientes terem desenvolvido ADAs. A falta de efeito dos ADAs na TFG estimada foi confirmada por análise retrospectiva dos ensaios e extensões de Fase III e Fase IV, onde não foi observado nenhum efeito de titulação de anticorpos (medido por uma área ponderada no tempo sob a curva por dia) na TFG estimada.

Alguns estudos relataram que alta titulação de anticorpos está associado a ligeiras elevações nos níveis plasmáticos de GL-3, enquanto outros não relataram associação entre anticorpos e níveis plasmáticos de GL-3 em pacientes tratados com Fabrazyme®. A maioria dos estudos relataram uma depuração bem-sucedida do tecido GL-3, apesar da presença de anticorpos e embora alguns estudos tenham demonstrado que pacientes com anticorpos apresentam comprometimento da depuração do tecido. Com base nos resultados de três estudos observacionais retrospectivos e prospectivos e um estudo de intervenção com braço único, as reduções relacionadas ao tratamento em lysoGb3 geralmente não são afetadas pela presença de ADAs quando Fabrazyme® é administrado na dose total de 1,0 mg/kg a cada duas semanas. Geralmente, não são observadas diferenças na incidência de eventos clínicos com base no status sorológico em pacientes tratados com Fabrazyme®.

Em estudos com TRE em doses mais baixas (Fabrazyme <1,0 mg/kg ou Replagal 0,2 mg/kg), os pacientes com anticorpos apresentam pouca melhora na lysoGb3, massa do ventrículo esquerdo, depuração urinária de GL-3 e níveis plasmáticos de GL-3, em comparação com pacientes sem anticorpos. Entretanto essas diferenças de eficácia não são observadas quando Fabrazyme® é administrado na dose de 1,0 mg/kg, embora haja algumas exceções relatadas.

Com base nos dados pediátricos limitados que estão disponíveis, parece não haver diferenças nos resultados de imunogenicidade entre populações adultas e pediátricas.

Os resultados relacionados a imunogenicidade estão apresentados nas Tabela 32 a Tabela 36.

Tabela 32 Resumo dos principais resultados de imunogenicidade dos estudos incluídos

Estudo	Tratamento (duração do seguimento)	N	n	Sexo, n (%)	n/N (%) com resposta de anticorpos positivo	Método de detecção de anticorpos	Principais resultados relacionados a imunogenicidade de beta-agalsidase
Estudos de intervenção							
AGAL 017 Estudo(Lubanda, 2009 #1938)	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (6 meses) seguido de beta-agalsidase 0,3 mg/kg/14d (≤18 meses) (24 meses no total)	21		Homens: 21 (100) Mulheres: 0 (0)	Homens: 18/21 (86) Mulheres: NA	ELISA e RIPA confirmatório	Todos os pacientes apresentaram redução nos níveis de GL-3 urinário comparado a linha de base durante o período com 1,0 mg/kg. Durante os períodos com 0,3 mg/kg e 1,0 mg/kg, pacientes soronegativos durante o estudo e pacientes com as menores titulações (entre 100 e 800) apresentaram reduções significativas nos níveis de GL-3 urinário, enquanto pacientes com as maiores titulações (titulações pico entre 6.400 e 25.600) não apresentaram. Para pacientes com titulações intermediárias (titulações pico de 3.200), a média de GL-3 urinário foi significativamente menor do que a linha de base durante o período com 1,0 mg/kg, mas não durante o período com 0,3 mg/kg.
Eng et al, 2001a ¹⁸	beta-agalsidase 0,3 mg/kg/14d (5 Infusões) beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (5 Infusões) beta-agalsidase 3,0 mg/kg/14d (5 Infusões) beta-agalsidase 1,0 mg/kg/48 h (5 Infusões) beta-agalsidase 3,0 mg/kg/48 h (5 Infusões)	15	3	Homens: 3 (100) Mulheres: 0 (0)	Homens: 8/15 (53) Mulheres: NA	ELISA e RIPA confirmatório	Não foi observado efeito de ADAs neutralizantes na farmacocinética do medicamento. Não foram detectados anticorpos neutralizantes.
Eto et al, 2005(Eto, 2005 #1897)	beta-agalsidase 1,0mg/kg/14d (5 meses)	13		Homens: 13 (100) Mulheres: 0 (0)	Homens: 11/13 (85) Mulheres: NA	--	Anticorpos IgG desenvolveram após uma média de 63,3 dias. Não foram detectados ADAs IgE. Os desfechos depuração de GL-3 renal, desfechos dermatológicos e cardíacos, assim como a depuração de creatinina e qualidade de vida não foi diferente de acordo com a presença de anticorpos.
Fabry Disease Clinical Trial Estudo Group	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (35 meses)	82	51	Homens: 45 (88) Mulheres: 6 (12)	Todos os pacientes tratados com beta-agalsidase: 43/63 (68) ^a	ELISA e RIPA confirmatório (ver Wilcox et al,	Não foram apresentadas análises dos efeitos de ADAs sobre os desfechos avaliados.

Estudo	Tratamento (duração do seguimento)	N	n	Sexo, n (%)	n/N (%) com resposta de anticorpos positivo	Método de detecção de anticorpos	Principais resultados relacionados a imunogenicidade de beta-agalsidase
(Fonte: Bankazemi et al, 2007)(Bankazemi, 2007 #1874)	Placebo (35 meses)		31	Homens: 27 (87) Mulheres: 4 (13)	Homens: 41/55 (75) Mulheres: 3/8 (37)	2004)(Wilcox, 2004 #2020)	

Fonte: Eng et al, 2001b(Eng, 2001 #1895)	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (20 semanas duplo-cego)	58	29	Homens: 27 (93) Mulheres: 2 (7)	Todos os pacientes: 52/58 (90) Homens: 51/56 (91) Mulheres: 1/2 (50)	ELISA e RIPA confirmatório	Quinze de 26 pacientes (58%) que desenvolveram ADAs durante as primeiras 20 semanas de tratamento apresentaram redução da titulação em 12 meses, e 1 paciente apresentou tolerância imunológica. ADAs não tiveram efeito na proporção de pacientes livres de depósitos de GL-3 no endotélio microvascular, coração, rim e pele; mudança da linha de base na concentração de GL-3 urinário; e dor.
	Placebo (20 semanas duplo-cego)		29	Homens: 29 (100) Mulheres: 0 (0)			
	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (6 meses extensão aberta)	58	58	Homens: 56 (97) Mulheres: 2 (3)			
Fonte: Wilcox et al, 2004(Wilcox, 2004 #2020)	beta-agalsidase 1,0mg/kg/14d (30 meses)	58	29	Homens: 27 (93) Mulheres: 2 (7)	Todos os pacientes: 52/58 (90) Homens: 51/56 (91) Mulheres: 1/2 (50)	ELISA e RIPA confirmatório (ver Eng et al, 2001b)(Eng, 2001 #1895)	Um paciente com ADA foi retirado do estudo. Dois dos 51 outros pacientes positivos para ADA (3,9%) apresentavam titulação ≤ 800 , 10 (19,9%) apresentavam titulação estável acima 800, 2 (3,9%) apresentavam titulação acima de 800 que continuava aumentando durante a última avaliação, 30 (58,8%) apresentava titulação que estava reduzindo na última avaliação, e 7 (13,7%) apresentaram tolerância imunológica. Aumento na titulação de ADA não resultou em redução da eficácia do tratamento em pacientes para os quais os níveis de anticorpos ainda estavam subindo na última visita: os escores histológicos a partir de biópsia da pele eram 0 e os níveis de GL-3 e creatinina sérica eram normais. 1/2 pacientes do sexo feminino era uma respondedora leve e (titulação pico = 400) e desenvolveu tolerância imunológica, enquanto as outras permaneceram soronegativas.
	Placebo/beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (30 meses)		29	Homens: 29 (100) Mulheres: 0 (0)			
Fonte: Germain et al, 2007(Germain, 2007 #1901)	beta-agalsidase 1,0mg/kg/14d (54 meses)	58		Homens: 56 (97) Mulheres: 2 (3)	Todos os pacientes: 52/58 (90) Homens: 51/56 (91) Mulheres: 1/2 (50)	ELISA com ou sem RIPA confirmatório	A frequência de reações infusionais aumentou em pacientes com ADAs em paralelo com a taxa de soroconversão, seguido de redução na frequência de reações infusionais ao longo do tempo. Sete de 8 pacientes com biópsias renais no mês 54 foram positivos para ADAs, mas todos os 8 pacientes apresentaram depuração de GL-3 em células renais.

International Collaborative Fabry Study Group

Estudo	Tratamento (duração do seguimento)	N	n	Sexo, n (%)	n/N (%) com resposta de anticorpos positivo	Método de detecção de anticorpos	Principais resultados relacionados a imunogenicidade de beta-agalsidase
Fonte: Germalin et al, 2015 (Germalin, 2015 #2086)	beta-agalsidase 1,0mg/kg/14d (120 meses)	52		Homens: 50 (96) Mulheres: 2 (4)	--	--	A presença de ADAs não afetou a incidência de reações infusionais.
Benichou et al, 2009 (Benichou, 2009 #2063)	Estudos fase III: beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (Mediana 55,9 meses)	140	58	Homens: 56 (97) Mulheres: 2 (3)	Homens: 51/56 (91) Mulheres: 1/2 (50)	ELISA e RIPA confirmatório	Das 6 mulheres soropositivas, 5 (83%) toleraram. Os picos de titulação não estiveram correlacionados com o tempo ao primeiro evento clínico. Os picos de titulação não estiveram relacionados com a TFG nem com incrementos de lyso-GL-3 em homens nem mulheres..
	Estudos fase IV: beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (Mediana 33,5 meses)		82	Homens: 72 (88) Mulheres: 10 (12)	Homens: 53/66 (80) Mulheres: 5/10 (50)		O pico da titulação nos pacientes com soroconversão foi em aproximadamente 3 meses. Os picos de titulação para pacientes do sexo feminino soropositivos estavam na faixa dos pacientes do sexo masculino com menores titulações. Entre os pacientes do sexo masculino, 16% nos estudos Fase III e 13% nos estudos Fase IV desenvolveram tolerância imunológica. Cinco de 6 (83%) pacientes do sexo feminino de todas as mulheres soropositivas toleraram. O título de pico não se correlacionou com o tempo com os primeiros eventos clínicos em homens ou mulheres soropositivos. A incidência de eventos clínicos não diferiu entre os subgrupos estratificados pelo título de pico para homens ou mulheres. A variação da TFG e a titulação pico não foram correlacionados em homens ou mulheres. O título Subgrupo não teve efeito estatisticamente significativo na redução do nível plasmático de GL-3 ou na ocorrência de aumento de GL-3 no plasma. Pacientes do sexo masculino no grupo com marões titulações apresentaram probabilidade significativamente maior de ter escores diferentes de zero para GL-3 nas células da pele; nenhuma outra diferença no acúmulo dermatológico de GL-3 pelo título subgrupo foi significativa.
Vedder et al 2007 (Vedder, 2007 #2142)	beta-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (24 meses)	34	16	Homens: 9 (56) Mulheres: 7 (44)	Homens: 6/8 (75) Mulheres: 0 (0)	ELISA; ensaio de inibição da TRE <i>in vitro</i> (ver Linthorst et al,	ADAs foram desenvolvidos em 6 de 8 pacientes do sexo masculino (75%) tratados com beta-agalsidase e 0 pacientes do sexo feminino. Reações infusionais foram observadas em 2 (33%) nos 6 pacientes do sexo

Estudo	Tratamento (duração do seguimento)	N	n	Sexo, n (%)	n/N (%) com resposta de anticorpos positivo	Método de detecção de anticorpos	Principais resultados relacionados a imunogenicidade de beta-agalsidase
	alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (24 meses)				alfa-agalsidase: dados não disponíveis	2004)(Linthorst, 2004 #2102)	masculino. A resposta ao tratamento foi distinta entre pacientes com e sem ADAs: os níveis de GL-3 urinário diminuíram em pacientes do sexo masculino sem ADAs, mas não em pacientes do sexo masculino com ADAs. As reduções do GL-3 plasmático foram maiores em pacientes do sexo masculino sem ADAs do que em pacientes do sexo masculino com ADAs.
Wraith et al 2008(Wraith, 2008 #2023)	beta-agalsidase 1,0mg/kg/14d (12 meses)	16*		Homens: 14 (88) Mulheres: 2 (12)			
Estudos de intervenção, com troca de regime terapêutico (switch)							
INFORM(Goker-Alpan, 2015 #1903)	Troca de alfa-agalsidase para beta-agalsidase 1,0mg/kg/14d (6 meses)	15		Homens: 15 (100) Mulheres: 0 (0)	Homens: 8/15 (53) Mulheres: NA	ELISA	Na linha de base, a titulação de ADAs em pacientes soropositivos foi semelhante para ambas as TREs, inclusive em pacientes virgens ao tratamento com beta-agalsidase, e todos os ADAs eram reativos para alfa-agalsidase e beta-agalsidase. Não foi observado Impacto da titulação de ADA nos níveis de lyso-GL-3, GL-3 plasmático ou GL-3 urinário.
Estudos observacionais: Fabry Disease Registry							Homens que desenvolveram ADAs foram significativamente menos propensos a tolerar que as mulheres. 47 de 416 pacientes do sexo masculino toleraram (11%), 18 de 31 mulheres toleraram (58%) Enquanto homens que desenvolveram ADAs foram mais propensos a desenvolver reações infusoriais (33%) comparados com aqueles que permaneceram soronegativos (8%), não houve diferença por sorostatus entre mulheres.
Wilcox et al 2012(Wilcox, 2012 #2154)	beta-agalsidase (dosage e duração do seguimento não reportada)	822		Homens: 571 (69) Mulheres: 251 (31)	Homens: 416/571 (73) Mulheres: 31/251 (12)	ELISA; ensaio de Inibição da TRE <i>In vitro</i> (ver Eng 2001b)(Eng, 2001 #1895)	
Outros estudos observacionais							Pacientes do sexo masculino com DF clássica com ADA a beta-agalsidase tratados com 1 mg/kg/14d experienciaram reduções não significativas na melhoria de lyso-GL-3 comparado com homens clássicos sem ADAs. (diferença: 6,72 nmol/L; IC 95% -1,43 to 14,87; P=0,10)
Arends et al, 2018*	beta-agalsidase 1,0mg/kg/14d (Mediana 58,8 meses) alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (Mediana 58,8 meses)	387	139	Homens: 78 (56) Mulheres: 61 (44)	Homens: 22/42 (52)* Mulheres: anticorpos não avaliados	ELISA; ensaio de Inibição da TRE <i>In vitro</i> (ver Linthorst et al, 2004)(Linthorst, 2004 #2102)	
Imbricco et al, 2009(Imbricco, 2009 #1914)	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (45 meses)	11		Homens: 8 (73) Mulheres: 3 (27)	Todos os pacientes: 5/11 (45)	--	Não foi observado efeitos dos ADAs nos desfechos.

Estudo	Tratamento (duração do seguimento)	N	n	Sexo, n (%)	n/N (%) com resposta de anticorpos positivo	Método de detecção de anticorpos	Principais resultados relacionados a imunogenicidade de beta-agalsidase
Linthorst et al, 2004(Linthorst, 2004 #2102)	beta-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (duração do seguimento não reportada)	18	6	Homens: 5 (83) Mulheres: 1 (17)	Homens: 4/5 (80) Mulheres: 0/1 (0)	ELISA e ensaio de Inibição da TRE <i>In vitro</i>	Três de 5 pacientes (60%) tratados com beta-agalsidase 1 mg/kg e 1 de 6 pacientes (16,7%) tratados com beta-agalsidase 0,2 mg/kg eram positivos para ADA e desenvolveram reações infusionais. Todos os ADAs eram cross-reativos para alfa-agalsidase e beta-agalsidase em titulações semelhantes. Os ADAs inibiram de 65% a 95% da atividade enzimática. Após 6 meses de tratamento, níveis basais médios comparáveis de GL-3 urinário diferiram significativamente entre pacientes sem ADA (603 ±291 nmol/24 hr urina) e pacientes com ADA (2,723±1,212 nmol/24 hr urina).
	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (duração do seguimento não reportada)		5	Homens: 5 (100) Mulheres: 0 (0)	Homens: 3/5 (60) Mulheres: NA		
	alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (duração do seguimento não reportada)		alfa-agalsidase dados não disponíveis				
Mills et al 2004(Mills, 2004 #1950)	beta-agalsidase 1,0mg/kg/14d (24 meses)	3*		Homens: 3 (100) Mulheres: 0 (0)	Homens: 3 casos (2 positivos para IgG) Mulheres: NA	ELISA e RIPA confirmatório	Série de casos com 3 pacientes. Informações sobre o desenvolvimento de ADA IgG foram reportadas para o paciente 3. Ele apresentou uma rápida melhora em todos os desfechos clínicos e bioquímicos avaliados. Os pacientes 1 e 2, que eram irmãos, não apresentaram melhora clínica; os dois pacientes tiveram níveis não relevantes de titulação de IgG ADAs.
Ohashi et al 2007(Ohashi, 2007 #2158)	beta-agalsidase 1,0mg/kg/14d (duração do seguimento não reportada)	14		Homens: 14 (100) Mulheres: 0 (0)	Homens: 7/14 (50) Mulheres: NA	ELISA e RIPA confirmatório	Reduções nos níveis de GL-3 urinário foram diferentes de acordo com a presença de anticorpos. Todos os pacientes soronegativos alcançaram níveis normais de GL-3 urinário, enquanto 4 de 7 pacientes soropositivos não atingiram níveis normais de GL-3 urinário. Maiores titulações de ADA foram relacionadas com pior resposta em relação aos níveis de GL-3 urinário. Pacientes que desenvolveram ADAs apresentaram menores concentrações urinárias de α-Gal.
Rombach et al 2012(Rombach, 2012 #2122)	beta-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (12 a 120 meses)	59	Homens tratados com beta-agalsidase: 15	Homens: 29 (49) Mulheres: 30 (51)	Homens: 12/15 (80) Mulheres: 0/30 (0)	ELISA e ensaio de Inibição da TRE <i>In vitro</i> (ver Linthorst et al, 2004)(Linthorst, 2004 #2102)	Sete de 10 homens (70%) tratados com beta-agalsidase 1 mg/kg/14d desenvolveram ADAs comparado a 2 de 5 homens (40%) tratados com beta-agalsidase 0,2 mg/kg. Reduções nos níveis de lyso-GL-3 e GL-3 plasmático foram observadas em todos os pacientes do sexo masculino, mas foram maiores em pacientes sem ADAs. Pacientes do sexo masculino sem ADAs apresentaram redução de GL-3 urinário até valores próximos dos normais após 6 anos de tratamento, enquanto os níveis se mantiveram elevados em pacientes com ADAs durante os 8 anos de tratamento. Um aumento não significativo no risco de eventos clínicos foi observado em pacientes com ADAs, mas pode haver confusão com fatores como
	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (12 a 120 meses)		Homens tratados com alfa-agalsidase: 14				
	alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (12 a 120 meses)		Mulheres tratadas com TRE: 30		alfa-agalsidase dados não disponíveis		

Estudo	Tratamento (duração do seguimento)	N	n	Sexo, n (%)	n/N (%) com resposta de anticorpos positivo	Método de detecção de anticorpos	Principais resultados relacionados a imunogenicidade de beta-agalsidase	
Tsuboi 2007 (Tsuboi, 2007 #2003)	beta-agalsidase 1,0mg/kg/14d (duração do seguimento não reportada)	11		Homens: 6 (55) Mulheres: 5 (45)	Homens: 2/6 (33) Mulheres: 0/5 (0)	ELISA	doença mais avançada e maior idade desses pacientes na linha de base. Função renal, MVE, e novas lesões de massa branca não diferiu de acordo com a presença de anticorpos. Todos os pacientes do sexo masculino tinham fenótipo clássico. Os 2 pacientes que desenvolveram ADAs apresentaram resposta ao tratamento pela redução dos níveis de GL-3 ou pela habilidade de desenvolver atividades diárias. O estudo reportou apenas dados individuais dos pacientes.	
Outros estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)								
FFABRY (Mauhin, 2018 #2108)	beta-agalsidase (dosage e duração do seguimento não reportada)	103	Homens: 53 Mulheres: 50	Homens: 19/45 (42) Mulheres: NR	Homens: 8/19 (42) Mulheres: NR	ELISA e ensaio de Inibição da TRE <i>in vitro</i>	Na linha de base, pacientes previamente tratados com alfa-agalsidase, beta-agalsidase, ou ambas, apresentaram ADAs em proporções semelhantes (30% a 44%). Todos os ADAs eram cross-reativos. Pacientes com fenótipo clássico significativamente mais propensos a desenvolver ADAs (p=0,00005). Pacientes do sexo masculino com fenótipo clássico não diferiram na probabilidade de desenvolver ADAs baseado na idade ou tempo de tratamento agalsidase. Entre todos os pacientes, mutações <i>missense</i> foram associadas com menor risco de ADAs do que mutações <i>nonsense</i> , deleções ou mutações de <i>frameshift</i> (p=0,0006), apesar dessa diferença entre os diferentes tipos de mutação não ter sido significativa entre pacientes do sexo masculino com o fenótipo clássico. Em homens com fenótipo clássico, a variação da TFG, incidência de transplante renal, hipertrofia cardíaca, AVC, RNM, e reações infusionais não mudou de acordo com a presença de ADAs. Pacientes do sexo masculino com fenótipo clássico e com ADAs apresentaram níveis significativamente maiores de lyso-Gl-3 que correlacionaram com a titulação de ADA. Desfechos clínicos e bioquímicos não foram diferentes em outros pacientes de acordo com a presença de anticorpos.	
	alfa-agalsidase (dosage e duração do seguimento não reportada)			<i>alfa-agalsidase: dados não disponíveis</i>				
	alfa-agalsidase/beta-agalsidase (dosage e duração do seguimento não reportada)			<i>alfa-agalsidase: dados não disponíveis</i>				
	História natural			História natural: NA				

Estudo	Tratamento (duração do seguimento)	N	n	Sexo, n (%)	n/N (%) com resposta de anticorpos positivo	Método de detecção de anticorpos	Principais resultados relacionados a imunogenicidade de beta-agalsidase
Lenders et al, 2018a(Lenders, 2018 #2095)	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (94 meses)	26	12 ^a	Homens: 12 (100) Mulheres: 0 (0)	Homens: ADA positivo: 12/12 (100) ADAs: 6/12 (50) Homens, not saturated ADAs: 6/12 (50)	ELISA e ensaio de Inibição da TRE <i>In vitro</i>	Titulação de ADAs diminuiu durante a infusão. A maior parte dos pacientes apresentavam mutações <i>nonense</i> (20/26, 77%). Quantidades comparáveis de enzima recombinante foram necessárias para a saturação dos ADAs em pacientes com mutação <i>nonense</i> e <i>missense</i> .
	alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (94 meses)						
	beta-agalsidase 0,385-1,0mg/kg/14d (62 meses)						
Lenders et al, 2018b(Lenders, 2018 #2096)	alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (62 meses)	24	11 ^a	Homens: 11 (100) Mulheres: 0 (0)	Homens: 8/11 (73) Mulheres: NA	ELISA e ensaio de Inibição da TRE <i>In vitro</i> (ver Linthorst et al, 2004)(Linthorst, 2004 #2102)	Incidência semelhante de reações infusoriais e ADAs foram observadas alfa-agalsidase e beta-agalsidase. Em pacientes com NABs, maiores doses de TRE resultaram em diminuição das titulações de ADA e consequentemente na TRE circulante atuando em depósitos GL-3 e melhorando os desfechos.
	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (≥12 meses)						
	beta-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (≥12 meses)						
Vedder et al 2008(Vedder, 2008 #2008)	beta-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (≥12 meses)	52	13	Homens: 8 (62) Mulheres: 5 (38)	Homens: 6/8 (75) Mulheres: 0/5 (0)	ELISA e ensaio de Inibição da TRE <i>In vitro</i> (ver Linthorst et al, 2004)(Linthorst, 2004 #2102)	Anticorpos foram detectados em 14/18 homens e 0/16 mulheres após 6 meses de tratamento com beta-agalsidase. A incidência de ADAs não foi diferente entre os diferentes esquemas terapêuticos; em 13 dos 14 pacientes do sexo masculino, os ADAs eram anticorpos neutralizantes. A incidência de ADAs não foi relacionada à atividade α-Gal A residual em leucócitos ou à classe da mutação (<i>nonense versus missense</i>). Os níveis de GL-3 urinário aumentaram ao longo dos 12 meses em pacientes do sexo masculino tratados com beta-agalsidase 0,2 mg/kg positivos para ADAs, mas diminuíram em pacientes sem ADAs. Os níveis de GL-3 urinário reduziram independentemente do desenvolvimento de ADAs nos pacientes tratados com beta-agalsidase 1,0 mg/kg. Os níveis de GL-3 plasmático diminuíram em todos os pacientes do sexo masculino que apresentavam níveis elevados. Independente do desenvolvimento de ADAs e do regime terapêutico. A massa ventricular LVM diminuiu em pacientes tratados com 1,0 mg/kg independente do desenvolvimento de ADAs, mas não diminuiu em pacientes tratados com 0,2 mg/kg.
	beta-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (≥12 meses)						
	alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (≥12 meses)						

Estudo	Tratamento (duração do seguimento)	N	n	Sexo, n (%)	n/N (%) com resposta de anticorpos positivo	Método de detecção de anticorpos	Principais resultados relacionados a imunogenicidade de beta-agalsidase
							A função renal não alterou durante os 12 meses de estudo.
Vedder et al, 2008 (Fonte: van Breemen et al 2011)(van Breemen, 2011 #2140)	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (≥12 meses)	43 ^a	18	Homens: 9 (50) Mulheres: 9 (50)	Homens: 8/9 (89) Mulheres: 0/9 (0)	ELISA e ensaio de Inibição da TRE <i>In vitro</i> (ver Linthorst et al, 2004)(Linthorst, 2004 #2102)	Dos 22 pacientes disponíveis para avaliação, 15 foram tratados com beta-agalsidase e 13 desenvolveram ADAs: 8/9 (89%) tratados com 1,0 mg/kg, e 5/6 (83%) tratados com 0,2 mg/kg. Nenhuma paciente do sexo feminino desenvolveu ADAs. Pacientes do sexo masculino com ADAs tratados com alfa-agalsidase ou beta-agalsidase 0,2 mg/kg apresentaram tendência de ter maiores níveis plasmáticos de lyso-GL-3 do que pacientes do sexo masculino sem ADAs. Não foi observada diferença entre pacientes tratados com beta-agalsidase 1 mg/kg. Os níveis plasmáticos de GL-3 apresentaram tendência de serem maiores em pacientes do sexo masculino tratados com alfa-agalsidase 0,2 mg/kg que desenvolveram ADAs do que em pacientes sem anticorpos, mas as concentrações de GL-3 foram semelhantes entre os pacientes independentemente do desenvolvimento de ADAs em pacientes tratados com beta-agalsidase 0,2 mg/kg ou 1 mg/kg.
	beta-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (≥12 meses)		11	Homens: 6 (55) Mulheres: 5 (45)	Homens: 5/6 (83) Mulheres: 0/5 (0)		
	alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (≥12 meses)		alfa-agalsidase: dados não disponíveis				
	Grupo de dose regular: beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (53 meses) Grupo re-switch: alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d e após beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (53 meses) Grupo switch: alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (53 meses)		37	Homens: 10/17 (59) Mulheres: anticorpos não avaliados	Homens: 4/16 (25) Mulheres: anticorpos não avaliados		
Weidemann et al, 2014 (Fonte: Kramer et al, 2018)(Kramer, 2018 #2093)		112	37	Homens: 69 (62) Mulheres: 43 (38)	Homens: 6/19 (32) Mulheres: anticorpos não avaliados	ELISA; ensaio de Inibição da TRE <i>In vitro</i> (ver Rombach et al, 2012 e Linthorst et al, 2004)(Rombach, 2012 #2122; Linthorst, 2004 #2102)	Anticorpos neutralizantes foram avaliados em 52 pacientes do sexo masculino e em 20 o resultado foi positivo. Os resultados clínicos não são reportados de acordo com a presença de anticorpos.

a) 53 pacientes receberam beta-agalsidase em algum momento durante o estudo; b) Fonte: Benichou, 2009 #2063; c) Avaliado em 42 homens com anticorpos duradouros; d) Quinze pacientes foram tratados com beta-agalsidase, mas três pacientes mudaram de alfa-agalsidase para beta-agalsidase entre o início da TRE e o fim do seguimento; e) Um paciente trocou de alfa-agalsidase para beta-agalsidase (não incluído aqui); f) Todos os pacientes apresentavam fenótipo clássico; g) População consistia de pacientes pediátricos.
 Abreviações: /14d, a cada duas semanas; ADA, anticorpos anti-droga; DS3, Disease Severity Scoring System; ELISA, ensaio de imunoborção enzimática; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; TFG, taxa de filtração glomerular; TRE, terapia de reposição enzimática; DF, Doença de Fabry; GL-3, globotriaosylsphingosine; lyso-GL-3, globotriaosylsphingosine; MRI, magnetic resonance imaging; M6SI, Mainz Severity Score Index; MVE, massa do ventrículo esquerdo; NA, não aplicável; Nab, anticorpo neutralizante; NT-proBNP, N-terminal-pro brain natriuretic peptide; PK, farmacocinética; QdV, qualidade de vida; QW, every week; ECR, ensaio clínico randomizado; RIPA, ensaio de radiolimunoprecipitação; WNL, white matter lesions.

Tabela 33 Reações infusionais reportadas entre a linha de base e seguimento em pacientes adultos

Estudo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Pacientes com ≥1 evento, n (%)	Descrição dos resultados
Estudos de intervenção				
AGAL 017 Estudo (Lubanda, 2009 #1938)	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (6 meses), seguido de beta-agalsidase 0,3 mg/kg/14d (≤18 meses)	21	1,0 mg/kg; 5 (24)	Dez reações infusionais foram reportadas por cinco pacientes no período 1,0 mg/kg e oito reações infusionais foram reportadas por três pacientes durante os primeiros 6 meses do período 0,3 mg/kg. Durante ambos os períodos, todas as reações infusionais foram classificadas como leves ou moderadas, sendo calafrio e piroxia as mais comuns.
			0,3 mg/kg; 3 (14)	
Eto et al, 2005 (Eto, 2005 #1897)	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (5 meses)	13*	--	Os EAs relacionados ao tratamento mais frequente foram arrepios (n=5) e febre (n=4). Esses foram reações infusionais (eventos que ocorreram no mesmo dia da infusão) e apresentaram intensidade leve ou moderada. Esses eventos frequentemente foram controlados com antihistamínicos e antiprétoicos ou com redução na taxa de infusão. Um paciente apresentou um evento adverso grave (mal-estar) relacionado à infusão. Não foram reportados EAs de intensidade grave.
<i>Fabry Disease Clinical Trial</i> Estudo Group (Fonte: Bankazemi et al, 2007) (Bankazemi, 2007 #1874)	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (35 meses)	51	(55)	A maior parte dos EAs relacionados ao tratamento foram reações infusionais leves ou moderadas que ocorreram durante os primeiros 6 meses de tratamento, sendo os mais comuns arrepios e febre.
	Placebo (35 meses)	31	(23)	
<i>International Collaborative Fabry Study Group</i> Fonte: Eng et al, 2001b (Eng, 2001 #1895)	Estudo duplo- cego	58*	34 (59)	Reações infusionais transitórias leves a moderadas ocorreram em 59% dos pacientes durante o tratamento duplo-cego ou aberto. Redução da taxa de infusão e/ou administração de medicações preventivas controlaram essas reações.
	Estudo aberto de extensão	58*	34 (59)	Reações infusionais usualmente ocorreram durante as infusões 5 e 7 (coincidindo com soroconversão). Apenas um dos sete pacientes soroativos reportou reação infusional. O percentual de pacientes com reações infusionais diminuiu com o passar do tempo. Oito pacientes reportaram AEs graves, que foram em sua maioria eventos associados à infusão, incluindo taquicardia, hipertensão, urticária, dor torácica e/ou dor de garganta, febre e arrepios.
<i>International Collaborative Fabry Study Group</i> Fonte: Wilcox et al, 2004 (Wilcox, 2004 #2020)	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (30-36 meses)	58*	--	Os EAs relacionados ao tratamento mais comuns foram reações infusionais, consistindo de arrepios, sensação de mudança de temperatura, febre, náusea, cefaleia, vômito, rubor, dor torácica, rinite, prurido, tremor, dispnéia, sonolência, e acroparestesia. A maior parte das reações infusionais foram leves, e o número total de pacientes que reportaram reações infusionais diminuiu ao longo do tempo. Oito pacientes reportaram um total de 15 EAs graves, e em três desses pacientes os eventos foram considerados graves. Em muitos casos, o EA grave foi reação infusional, incluindo taquicardia, hipertensão, urticária, dor torácica, febre e arrepios.
Vedder et al, 2007 (Vedder, 2007 #2142)	beta-agalsidase 0,2 ou 1,0 mg/kg/14d (24 meses)	16	2 (13)	

Estudo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Pacientes com ≥1 evento, n (%)	Descrição dos resultados
	alfa-agaisidase 0,2 mg/kg/14d (24 meses)	18	1 (6)	Apenas 3 pacientes do sexo masculino reportaram calafrio e febre relacionados a infusão. A incidência de EA leves a moderados (náusea, tontura, cefaleia e diarreia graus 1 ou 2) foi baixa e não foi diferente entre os grupos.
Estudos de intervenção, com troca de regime terapêutico (switch)				
INFORM(Goker-Alpan, 2015 #1903)	beta-agaisidase 1,0 mg/kg/14d (6 meses)	15*	1 (7)	Apenas um paciente reportou um EA não grave (reação infusional) após a primeira infusão com beta-agaisidase, após a troca de alfa-agaisidase. O EA foi solucionado após 2 dias e o paciente continuou o tratamento sem reportar outros EAs. A amostra sorológica retirada antes da primeira infusão com beta-agaisidase foi positiva para anticorpos IgG anti-agaisidase.
Estudos observacionais: <i>Febry Disease Registry</i>				
Wilcox et al, 2012(Wilcox, 2012 #2154)	beta-agaisidase 1,0 mg/kg/14d (84 meses)	822*	144 (22)	26% dos homens (151/571) reportaram reações infusionais, comparado a 11% das mulheres (27/251). Homens que desenvolveram anticorpos IgG anti-αGAL foram mais propensos a apresentar reações infusionais em comparação com os soronegativos. Nove por cento dos pacientes soronegativos (34/375) reportaram reações infusionais. A maior parte das reações infusionais ocorreram durante os primeiros 6 a 12 meses de tratamento com beta-agaisidase e diminuíram ao longo do tempo, em pacientes com e sem soroconversão.
Outros estudos observacionais				
Choi et al, 2008(Choi, 2008 #1888)	beta-agaisidase 1,0 mg/kg/14d (4-27 meses)	11*	2 (18)	Dois pacientes apresentaram febre leve e dor torácica como reações infusionais durante a primeira infusão. Eles passaram a ser tratados regularmente com medicações pré-infusionais incluindo paracetamol e hidroxina, para prevenir reações infusionais, e esses sintomas foram aliviados.
Imbriaco et al, 2009(Imbriaco, 2009 #1914)	beta-agaisidase 1,0 mg/kg/14d (29-58 meses)	11	0 (0)	As infusões de beta-agaisidase foram bem toleradas pelos pacientes incluídos nesse estudo.
Linthorst et al, 2004(Linthorst, 2004 #2102)	beta-agaisidase 0,2 mg/kg/14d (6-12 meses)	6	1 (17)	Sete pacientes apresentaram eventos adversos relacionados à infusão. 4/11 tratados com beta-agaisidase e 3/7 tratados com alfa-agaisidase. Esses eventos adversos incluíram calafrio, febre (seguido de acroparestesias), em um paciente, também náusea e vômito. Todos os pacientes que apresentaram reações relacionadas a infusão eram positivos para IgG. Quatro pacientes tratados com beta-agaisidase 1,0 mg/kg receberam pré-medicação (1.000 mg paracetamol e 1 mg clonastina) uma hora antes da infusão. Pacientes que desenvolveram reações infusionais foram tratados com 5 mg dexametasona oral uma hora antes do início da infusão.
	beta-agaisidase 1,0 mg/kg/14d (6-12 meses)	5	3 (60)	
	alfa-agaisidase 0,2 mg/kg/14d (6-12 meses)	7	3 (43)	
Motwani et al, 2012(Motwani, 2012 #1952)	beta-agaisidase 1,0 mg/kg/14d (36 meses)	66	8 (12)	Todas as reações infusionais foram leves (febre, mal-estar ou calafrio) e responderam a redução da taxa infusional ou com tratamento com paracetamol, antihistamínico e/ou hidroclortisona. Em todos os 8 pacientes, os eventos adversos diminuíram em frequência e severidade ao longo do tempo com as infusões subsequentes, espontaneamente ou com uso de medicações antes da infusão.
Pisani et al, 2005(Pisani, 2005 #1967)	beta-agaisidase 1,0 mg/kg/14d (24 meses)	9	2 (22)	Em apenas dois pacientes, reações infusionais leves e transitorias (arrepios e febre) ocorreram durante os primeiros meses de tratamento. Redução na taxa

Estudo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Pacientes com ≥1 evento, n (%)	Descrição dos resultados
Tsuboi, 2007(Tsuboi, 2007 #2003)	beta-agsalidase (dose e duração do seguimento NR)	11	1 (9)	de infusão e administração de medicações preventivas controlaram essas reações. Em um paciente, urticária, dispnéia leve e palpitações, possíveis reações transitórias induzidas pelo medicamento, foram observadas após a quarta infusão. Todos esses sintomas foram tratados com hidroxizina ou hidrocodisona, e as reações não ocorreram após a oitava administração.
Outros estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)				
Lenders et al, 2018b(Lenders, 2018 #2096)	beta-agsalidase 0,385-1,0 mg/kg/14d (6 meses)	11	7 (64)	Sete pacientes tratados com beta-agsalidase receberam pré-medicação durante os primeiros 6 meses (excluindo 1 paciente que trocou de alfa-agsalidase para beta-agsalidase); 5 pacientes apresentaram necessidade contínua de pré-medicação devido a reações infusionais graves.
	alfa-agsalidase 0,2 mg/kg/14d (6 meses)	12	4 (33)	Quatro pacientes tratados com alfa-agsalidase receberam pré-medicação durante os 6 primeiros meses (excluindo 1 paciente que trocou de alfa-agsalidase para beta-agsalidase), e nenhum paciente apresentou necessidade contínua de pré-medicação devido a reações infusionais graves.
	beta-agsalidase 1,0 mg/kg/14d (48 meses)		0 (0)	Nenhum EA grave foi observado durante o tratamento com beta-agsalidase.
Pisani et al, 2013(Pisani, 2013 #1968)	alfa-agsalidase 0,2 mg/kg/14d (20 meses)	10	--	Seis pacientes reportaram pelo menos um EA durante o tratamento com alfa-agsalidase. A maior parte dos EAs foram leves e não relacionados ao tratamento. Os EAs relacionados ao tratamento mais comuns foram reações infusionais, consistindo em arrepios, sensação de mudança de temperatura, febre, náusea, cefaleia, vômito, rubor, rinite, prurido e sonolência. A maior parte das reações infusionais foram classificadas como leves, e o número total de pacientes com reações infusional diminuiu marcadamente over time (dados não apresentados). Não foram observadas anormalidades nos testes laboratoriais.
Weidemann et al, 2014 (Fonte: Kramer et al, 2018) ^{10a}	Grupo com dose regular: beta-agsalidase 1,0 mg/kg/14d (≥24 meses)	37 ^b	--	Pacientes tratados com alfa-agsalidase toleraram bem a troca de volta para beta-agsalidase. Três (8%) pacientes do grupo que trocaram de alfa-agsalidase para beta-agsalidase desenvolveram reações infusionais leves, como febre leve e aumento de fadiga após infusões. Esses pacientes receberam pré-medicação com esteróides e antagonistas histamínicos antes das infusões.
	Grupo switch: beta-agsalidase 0,3 ou 0,5 mg/kg/14d (≥12 meses), alfa-agsalidase 0,2 mg/kg/14d (≥24 meses)	38 ^b	--	
	Grupo re-switch: alfa-agsalidase 0,2 mg/kg/14d (≥12 meses), beta-agsalidase 1,0 mg/kg/14d (≥12 meses)	37 ^b	3 (8)	

Notes: Dots traços (–) indicam que os dados não foram reportados. Weidemann et al, 2014^{10a} e Lenders et al, 2018^{10b} reportaram dados de um seguimento menor (um ano e dois anos de seguimento, respectivamente) para o mesmo estudo quando comparado com o estudo de Kramer et al, 2018(Kramer, 2018 #2093) (quatro anos de seguimento), e, portanto não foram incluídos na tabela. *a)* População incluiu pacientes adultos e pediátricos; *b)* Na linha de base, todos os pacientes estavam estáveis em tratamento com beta-agsalidase 1,0 mg/kg/14d por ≥12 meses. Abreviações: 14d, a cada duas semanas; EA, evento adverso; NR: não reportado.

Tabela 34 Reações infusionais reportadas entre a linha de base e o seguimento em pacientes pediátricos

Estudo	Tratamento (duração do seguimento)	N	Pacientes com ≥1 evento, n (%)	Descrição dos resultados
Estudos de intervenção				
Wraith et al, 2008(Wraith, 2008 #2023)	beta-agonistas 1,0 mg/kg/14d (11 meses)	16	6 (38)	Reações infusionais foram reportadas por 6 pacientes do sexo masculino, dos quais 3 reportaram eventos durante mais de uma infusão. Um paciente apresentou reação infusional grave. As reações infusionais mais frequentes foram arrepios, febre e rinite; 85% foram classificadas como leves. Todos os pacientes se recuperaram: um-terço das reações infusionais não necessitou nenhuma intervenção; as outras reações foram controladas por redução nas taxas de infusão, administração de antipiréticos, antihistamínicos, e/ou esteróides, ou ambos. A frequência de reações infusionais diminuiu com o tempo, com 68% ocorrendo durante as primeiras 24 semanas of tratamento.
Outros estudos observacionais				
Mills et al, 2004(Mills, 2004 #1950)	beta-agonistas 1,0 mg/kg/14d (24 meses)	3	1 (33)	Um paciente apresentou calafrio e arrepios, que foram tratados com antihistamínicos e redução da taxa de infusão.
Outros estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (sw/cti)				
Borgwardt et al, 2013(Borgwardt, 2013 #2065)	beta-agonistas 1,0 mg/kg/14d (12-96 meses)	10	6 (60)	Seis de dez pacientes apresentaram EAs relacionados à infusão durante o seguimento.

Abreviações: /14d, a cada duas semanas; EA, evento adverso.

Tabela 35 Hipersensibilidade e reações alérgicas em pacientes adultos

Estudo	Definição	Tratamento (duração do seguimento)	N	Pacientes com ≥1 evento, n (%)	Resultados descritivos
Estudos de intervenção					
Eng et al, 2001a	Reações leves a moderadas, sugestivas de hipersensibilidade	beta-agalsidase 0,3 mg/kg/14d (1-5 infusões)	3	4 (27)	Oito de 15 pacientes desenvolveram ADAs. Desses, quatro apresentaram sintomas leves a moderados compatíveis com reações de hipersensibilidade. Dois desses pacientes apresentaram sintomas sugestivos de reações alérgicas durante a quarta infusão e não toleraram reininfusão, enquanto os outros dois pacientes foram retratados com sucesso.
		beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (1-5 infusões)	3		
		beta-agalsidase 3,0 mg/kg/14d (1-5 infusões)	3		
		beta-agalsidase 1,0 mg/kg/48 h (1-5 infusões)	3		
		beta-agalsidase 3,0 mg/kg/48 h (1-5 infusões)	3		
Fabry Disease Clinical Trial Estudo Group (Fonte: Bankazemi et al, 2007)	Eventos adversos relacionados ao tratamento, incluindo anafilaxia	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (35 meses)	51	--	De 56 EA graves reportados por 30 pacientes, apenas 3 eventos foram considerados relacionados ao tratamento. Um paciente no grupo beta-agalsidase reportou hipotensão grave, apresentou resultado para IgE sérico positivo e foi retirado do estudo. Um paciente no grupo beta-agalsidase apresentou urticária e edema de glote; outro paciente apresentou urticária, arrepios e febre durante as infusões. Ambos os pacientes apresentaram resultados positivos para a prova cutânea. Um paciente foi retirado do estudo, e o outro paciente continuou no estudo como uma exceção ao protocolo aprovada pelo comitê de revisão institucional. Os dois pacientes excluídos do estudo continuaram recebendo o tratamento (comercialmente). Anafilaxia não foi observada em nenhum paciente.
		Placebo (35 meses)	31	--	
		Estudo duplo-cego	58 ^a	--	
		beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (5 meses) Placebo (5 meses)		--	
International Collaborative Fabry Study Group	Teste de contato positivo	Estudo aberto de extensão	58 ^a	1 (2)	Um paciente apresentou teste de contato positivo a beta-agalsidase após a oitava infusão durante a fase aberta do estudo, e o tratamento foi descontinuado.
		beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (6 meses)			
		Desenvolvimento de anticorpos IgE ou teste de contato positivo		3 (5)	

Estudo	Definição	Tratamento (duração do seguimento)	N	Pacientes com ≥ 1 evento, n (%)	Resultados descritivos
Fonte: Germain et al, 2007(Germain, 2007 #1901)	Desenvolvimento de anticorpos IgE ou teste de contato positivo	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (54 meses)	58*	4 (7)	Quatro de 58 pacientes foram retirados do estudo prematuramente devido a IgE ou teste de contato positivo. Entre esses pacientes, três apresentaram teste de contato positivo, porém IgE plasmático negativo. Os quatro pacientes retomaram a terapia com beta-agalsidase (protocolo de rechallenge ou uso comercial).
Outros estudos observacionais					
Motwani et al, 2012(Motwani, 2012 #1952)	Desenvolvimento de anticorpos IgE	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (36 meses)	66	0 (0)	Não foram reportadas reações alérgicas graves e anticorpos IgE não foram detectados em nenhum paciente.
Outros estudos observacionais, com troca de regime terapêutico (switch)					
Lin et al 2014(Lin, 2014 #1935)	Reações de hipersensibilidade	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (0,7-88,6 meses)	9*	3 (33)	Três pacientes apresentaram reação de hipersensibilidade (dificuldade em respirar, urticária / coceira, febre) quando tratados com beta-agalsidase; dois desses pacientes continuaram apresentando eventos adversos após a troca para alfa-agalsidase.
		alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (≥ 12 meses)		2 (22)	
Tsuboi & Yamamoto o, 2012	Reação alérgica relacionada ao tratamento	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (24 meses)	11	1 (9)	Um caso de reação alérgica relacionada ao tratamento (apresentado como piora de rinite alérgica) foi observada após a administração de beta-agalsidase. Esse paciente apresentou secreção nasal enquanto tratado com beta-agalsidase, mas, após a troca para alfa-agalsidase, nenhum sintoma alérgico relacionado ao tratamento foi reportado. Nos outros 10 pacientes, não foram documentados outros sintomas alérgicos (como calafrio, secreção nasal, ou urticária)
		alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (12 meses)		0 (0)	
Tsuboi & Yamamoto o, 2012	Reação alérgica relacionada ao tratamento	beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14d (24 meses)	11	1 (9)	Um paciente homem reportou reação alérgica relacionada ao tratamento com beta-agalsidase, que se manifestou como agravamento da rinite alérgica com secreção nasal durante a infusão do medicamento. Essa reação não foi mais observada após a troca para alfa-agalsidase. Não foram observadas outras reações alérgicas em nenhum dos outros 10 pacientes para ambos os medicamentos.
		alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14d (36 meses)		0 (0)	

Notas: Dois traços (--) indicam que os dados não foram reportados. a) População incluiu pacientes adultos e pediátricos. Abreviações: /14d, a cada duas semanas; ADA, anticorpos anti-droga; EA, evento adverso.

Tabela 36 Hipersensibilidade e reações alérgicas em pacientes pediátricos

Estudo	Definição	Tratamento (duração do seguimento)	N	Pacientes com ≥1 evento, n (%)	Resultados descritivos
Outros estudos observacionais					
Mills et al, 2004 (Mills, 2004 #1950)	Desenvolvimento de anticorpos IgE	beta-2agalsidase 1,0 mg/kg/14d (24 meses)	3	1 (33)	Um paciente apresentou aumento nos níveis de IgE não específicos no mês 9.

Abreviações: /14d, a cada duas semanas; IgE, imunoglobulina E.

4.3.11. Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação formal da qualidade da evidência é apresentada no Apêndice 4. Com a limitação de que os estudos avaliados possuem pequeno tamanho de amostra, e consistem em sua maioria de estudos observacionais e de estudos de intervenção não comparados, a qualidade metodológica, em geral, é adequada para os delineamentos propostos.

Em relação à avaliação geral da qualidade da evidência, através da aplicação do GRADE (em comparação à ausência de tratamento), realizada para os desfechos clínicos, a confiança na evidência é baixa a muito baixa para os desfechos avaliados. A principal razão é o fato da maioria dos estudos serem observacionais, com risco de viés de confusão inerente aos desenhos utilizados. Além disso, a imprecisão é outro fator relevante para diminuir nossa confiança nessa situação, uma vez que para a maioria dos desfechos há dados de pequeno número de pacientes disponíveis.

Apesar dos resultados apontados na avaliação metodológica, conforme descrito no presente documento anteriormente, os critérios de escolha são considerados adequados, uma vez que Fabry é uma doença rara e há poucos estudos controlados. Conforme mencionado na publicação de *Augustine et al, 2013*, os estudos clínicos com desenho clássico, utilizado em doenças de alta prevalência, são custosos, demorados e dependentes de grandes amostras populacionais⁹. Nas Doenças Raras, estudos pequenos não controlados podem ser uma alternativa apropriada, especialmente considerando a baixa prevalência e dificuldade de diagnóstico. Segundo *Abrahamyan et al, 2016*, estas alternativas incluem também estudos de registro e redes de pesquisa¹⁰. Além disso, séries de casos também constituem fonte importante de conhecimento para doenças de baixa prevalência.^{124,125}

Assim, importante salientar que à luz das evidências atuais, a beta-agalsidase, quando comparada com a ausência de tratamento específico, parece estar associada à redução de eventos renais, cardiovasculares e cerebrovasculares, assim como promover incremento na qualidade de vida, redução de dor, severidade da doença e sintomas gastrointestinais. Sobre isso:

- Apesar das limitações, os resultados parecem ser relativamente consistentes entre os diferentes estudos;
- As informações são mais robustas para desfechos renais e cardiovasculares;
- A maioria das informações é procedente de pacientes adultos, com fenótipo clássico da doença, em sua maioria homens;
- A dose avaliada mais comumente é de 1mg/kg/14dias de beta-agalsidase.

A avaliação completa do GRADE está apresentada no Apêndice 5.

5. Análise da evidência de revisões sistemáticas

5.1. Objetivos

O objetivo dessa revisão foi identificar revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e segurança do uso de beta-agalsidase para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry. Dessa maneira, é possível contrastar os resultados de outras revisões sistemáticas publicadas na literatura com os resultados da revisão sistemática conduzida nesse relatório.

5.2. Metodologia

5.2.1. Estratégia de busca e bases de dados

Para identificar revisões sistemáticas de interesse, foi realizada busca na base de dados Medline (via PubMed) no dia 26 de janeiro de 2020. A estratégia de busca foi construída apenas com termos referentes a Doença de Fabry e seus sinônimos, além de filtro para revisão sistemática. Para aumentar a sensibilidade da busca, não foram incluídos termos relacionados a beta-agalsidase. A estratégia de busca completa é apresentada na Tabela 37.

Tabela 37 Estratégia de busca completa para a identificação de revisões sistemáticas

Identificador	Estratégia	Hits
#1 Doença de Fabry	"Fabry Disease"[Mesh] OR "Fabry Disease" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency Disease" OR "alpha Galactosidase A Deficiency Disease" OR "Anderson-Fabry Disease" OR "Anderson Fabry Disease" OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum" OR "Angiokeratoma Diffuse" OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency" OR "Deficiency, Ceramide Trihexosidase" OR "Fabry's Disease" OR "GLA Deficiency" OR "Deficiency, GLA" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis" OR "Lipidosis, Hereditary Dystopic" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency" OR "Deficiency, alpha-Galactosidase A" OR "alpha Galactosidase A Deficiency" OR "Angiokeratoma, Diffuse" OR "Diffuse Angiokeratoma"	5.227
#2 Revisão sistemática	((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]	147.335

5.2.2. Seleção dos estudos

Os artigos identificados através da busca na base de dados foram avaliados primeiramente através de leitura de títulos e resumos. Artigos potencialmente relevantes foram selecionados para análise detalhada no formato de texto completo. Todo o processo de seleção de estudos foi conduzido por um revisor.

Os critérios de elegibilidade foram: revisões sistemáticas, com ou sem metanálise; avaliando a eficácia de beta-agalsidase em pacientes com Doença de Fabry de qualquer gênero ou idade; publicados em inglês, português ou espanhol, no formato de artigo completo após o ano 2016. Foram excluídas revisões sistemáticas que avaliaram o uso de TRE agrupando os resultados para alfa-agalsidase e beta-agalsidase.

5.2.3. Extração e análise de dados

Os estudos incluídos foram descritos de maneira narrativa. Essa descrição foi feita por um revisor e conferida por um segundo revisor independente.

5.2.4. Avaliação da qualidade das revisões

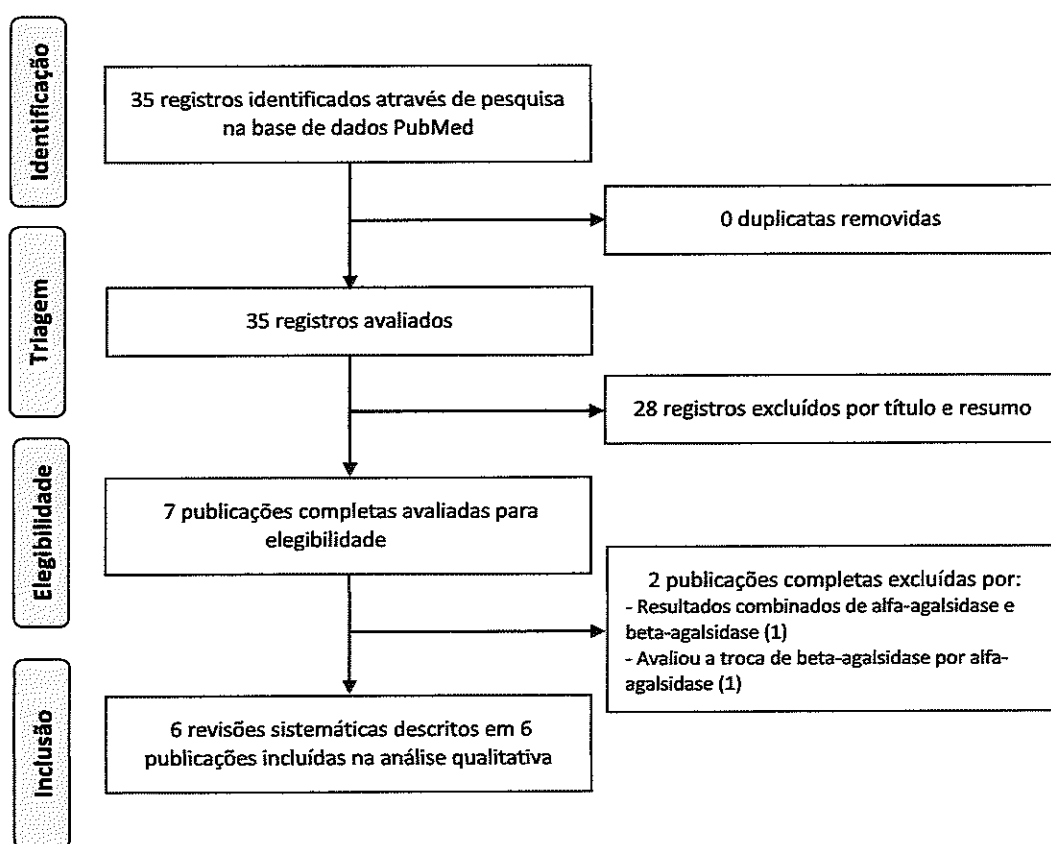
A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR.¹⁰⁸ A avaliação da qualidade metodológica foi realizada por um revisor e conferida por um segundo revisor independente.

5.3. Resultados

5.3.1. Estudos incluídos

Foram identificadas seis revisões sistemáticas que atenderam aos critérios de inclusão e são aqui descritas.^{37,44,109-112} O fluxograma de seleção de estudos incluídos é apresentado na Figura 2.

Figura 2 Fluxograma de inclusão de revisões sistemáticas



5.3.2. Sumário de resultados

Os resultados das seis revisões sistemáticas identificadas estão sumarizados na Tabela 38. A descrição detalhada dos estudos está na seção 3.3.4.

5.3.3. Avaliação da qualidade das revisões

A Tabela 39 apresenta a avaliação da qualidade das revisões sistemáticas, de acordo com a ferramenta AMSTAR.

Tabela 38 Resumo dos principais resultados das revisões sistemáticas identificadas

Estudo, ano População	Desfechos		
	Cardíacos	Neurológicos	Renais
El Dib et al., 2016 ³⁷ Adultos e crianças de ambos os sexos	Alfa-agalsidase Não existem dados de estudos clínicos.	Alfa-agalsidase Não existem dados de estudos clínicos.	Alfa-agalsidase <u>Depuração de creatinina:</u> Um estudo observou aumento de 10,30 mg/ dL a mais (IC 95% 15,37 a meses a 35,97 a mais) do que o grupo placebo (84,5 mg/dL; DP 35,15).
	Beta-agalsidase <u>Eventos cardíacos:</u> Um estudo. RR 0,46 (0,11 a 1,90), em comparação com placebo.	Beta-agalsidase <u>AIT / AVC:</u> Um estudo. RR 0,12 (0,01 a 2,48), em comparação com placebo.	Beta-agalsidase <u>Função renal:</u> Um estudo. RR 0,87 (IC 95% 0,37 a 2,04), em comparação com placebo.
El Dib et al., 2017 ⁴⁴ Adultos e crianças de ambos os sexos	Alfa-agalsidase <u>IM, necessidade de dispositivos cardiovasculares, arritmias graves e ICC:</u> Quatro estudos sumarizados em metanálise, incidência de 28,0% (IC 95% 7,0 a 55,0).	Alfa-agalsidase <u>AITs / AVC:</u> Sete estudos sumarizados em metanálise, incidência de 11,1% (IC 95% 5,8 a 17,9).	Alfa-agalsidase <u>Doença renal em estágio terminal com necessidade de diálise e transplante renal:</u> Três estudos sumarizados em metanálise, incidência de 15,3% (IC 95% 4,8 a 3,0).
		Beta-agalsidase	Beta-agalsidase

	Beta-agalsidase <u>IM</u>, <u>necessidade de dispositivos cardiovasculares</u>, <u>arritmias graves e ICC</u>: Três estudos sumarizados em metanálise, incidência de 26,2% (IC 95% 14,9 a 39,4).	<u>AITs / AVC</u>: Três estudos sumarizados em metanálise, incidência de 3,5% (IC 95% 2,4 a 4,6).	<u>Doença renal em estágio terminal com necessidade de diálise e transplante renal</u>: Um estudo, incidência de 6,0% (IC 95% 4,0 a 7,0).
Germain et al., 2019¹⁰⁹ Adultos do sexo feminino	Alfa-agalsidase <u>MVE / IMVE</u>: Um estudo relatou aumento significativo, 5 estudos relataram diminuição significativa e 3 estudos permaneceram estável. <u>EPVE</u>: Um estudo relatou diminuição significativa e um estudo permaneceu estável. <u>FEVE</u>: Um estudo relatou diminuição significativa <u>ECG</u>: Um estudo relatou diminuição significativa na duração do complexo QRS.	Alfa-agalsidase <u>Suor</u>, <u>Intolerância ao calor</u>, <u>função auditiva</u>: Um estudo não apresentou mudança na função auditiva, um estudo apresentou aumento significativo da função vestibular e 1 estudo apresentou aumento, porém não significativo da função vestibular. <u>Imagens de ressonância magnética cerebral</u>: Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais <u>AITs/AVC</u>: Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.	Alfa-agalsidase <u>TFG</u>: Sete estudos não relataram mudanças. <u>Proteinúria / Albuminúria</u>: Um estudo apresentou diminuição significativa em um grupo de pacientes com níveis de proteinúria basal > 300 mg/dia. Três estudos não relataram mudanças. Beta-agalsidase <u>TFG</u>: Dois estudos não relataram mudanças. <u>Proteinúria / Albuminúria</u>: Um estudo não relatou mudança.

	Beta-agalsidase <u>MVE/ IMVE:</u> Um estudo com diminuição significativa e um estudo não observou mudança. <u>EPVE:</u> Um estudo relatou diminuição significativa. <u>FEVE:</u> 1 estudo não observou mudança. <u>ECG:</u> Um estudo relatou diminuição significativa do intervalo QTc e um estudo relatou aumento significativo da duração da onda P e intervalo PQ.	Beta-agalsidase <u>Suor, Intolerância ao calor, função auditiva:</u> Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais. <u>Imagens de ressonância magnética cerebral:</u> Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais. <u>AITs/AVC:</u> Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.	
Germain et al., 2019¹¹⁰ Adultos do sexo masculino	Alfa-agalsidase <u>MVE/IMVE:</u> Três estudos apresentaram melhora significativa com diminuição dos níveis, um estudo apresentou melhora sem significância, dois estudos apresentaram aumento significativo e não significativo, respectivamente e, um estudo não observou mudança.	Alfa-agalsidase <u>Suor:</u> Dois estudos apresentaram melhora significativa, um a curto prazo, um estudo apresentou melhora não significativa e dois estudos não apresentaram mudança. <u>Sensibilidade nervosa SNP:</u> Um estudo apresentou melhora significativa da densidade da fibra nervosa intra-	Alfa-agalsidase <u>TFG:</u> Um estudo apresentou aumento significativo; seis estudos apresentaram diminuição significativa; dois estudos apresentaram diminuição não significativa e um estudo não relatou mudança. <u>Proteinúria / Albuminúria:</u> Três estudos apresentaram aumento significativo; um estudo apresentou diminuição não

	<u>EPVE</u>: Dois estudos apresentaram melhora significativa com diminuição dos níveis. <u>FEVE</u>: Dois estudos não apresentaram mudanças. <u>ECG</u>: Dois estudos apresentaram melhora com diminuição do complexo QRS, um significativo e outro não significativo; um paciente de um outro estudo apresentou condução anormal. Beta-agalsidase <u>MVE/ IMVE</u>: Dois estudos apresentaram melhora significativa com diminuição dos níveis e três estudos não observaram mudanças. <u>EPVE</u>: Um estudo apresentou melhora significativa com diminuição dos níveis, 2/3 dos pacientes de um estudo apresentaram diminuição não	epidérmica; um estudo apresentou melhora do limiar quente/frio; dois estudos não apresentaram mudança na sensação quente/frio; outros dois estudos não apresentaram mudança na pontuação do exame neurológico. <u>Vestibular/auditivo e outros resultados do SNC</u>: Um estudo apresentou melhora significativa da perda auditiva; um estudo apresentou melhora não significativa da função vestibular periférica; um estudo apresentou estabilização da audição; um estudo não apresentou mudança no exame neurológico; outro estudo apresentou diminuição significativa no fluxo sanguíneo cerebral. Beta-agalsidase <u>Suor</u>: Dois estudos apresentaram melhora subjetiva.	significativa e seis estudos não apresentaram mudança. Beta-agalsidase <u>TFG</u>: Dois estudos apresentaram diminuição significativa e um estudo apresentou diminuição não significativa; um outro estudo não apresentou mudança. <u>Proteinúria / Albuminúria</u>: Dois estudos não apresentaram mudança e um estudo apresentou diminuição não significativa.
--	---	--	--

	significativa e o restante dos pacientes (1/3) apresentou aumento não significativo; outro estudo não apresentou mudança. <u>FEVE</u> : Dois estudos apresentaram aumento, um significativo e outro não significativo. <u>ECG</u> : Dois estudos apresentaram melhora significativa, um relatando aumento do intervalo PQ e duração da onda P; um estudo apresentou diminuição significativa do intervalo QTc; outro estudo não apresentou mudança.	<u>Sensibilidade nervosa SNP</u> : um estudo apresentou melhora significativa. <u>Vestibular/auditivo e outros resultados do SNC</u> : Um estudo não apresentou mudança no exame neurológico.	
Spada et al., 2019 ¹¹¹ Crianças do sexo masculino e feminino	Alfa-agalsidase <u>MVE/</u> <u>IMVE</u> : Quatro estudos apresentaram Diminuição não significativa em todos os pacientes; um estudo apresentou aumento significativo desconhecido em pacientes do sexo masculino; dois	Alfa-agalsidase <u>Suor</u> : Um estudo apresentou aumento não significativo em todos os pacientes; dois pacientes apresentaram aumento significativo desconhecido em todos os pacientes e um estudo não apresentou	Alfa-agalsidase <u>TFG</u> : Um estudo apresentou diminuição significativa desconhecida em todos os pacientes; seis estudos não apresentaram mudanças em todos os pacientes. <u>Albuminúria</u> : Um estudo apresentou aumento significativo desconhecido em

estudos não apresentaram mudanças em todos os pacientes. <u>ECG</u> : Dois estudos apresentaram aumento significativo em pacientes do sexo masculino; dois estudos não apresentaram mudanças em todos os pacientes e um estudo apresentou mudanças em todos os pacientes do sexo feminino. <u>Variabilidade da frequência cardíaca</u> : Um estudo apresentou aumento significativo desconhecido em pacientes do sexo masculino; um estudo apresentou diminuição não significativa em todos os pacientes; um estudo não apresentou mudança em todos os pacientes do sexo feminino e outro estudo não apresentou mudança em todos os pacientes.	diminuição significativa desconhecida em todos os pacientes. <u>Intolerância ao calor</u> : Um estudo não apresentou mudança em todos os pacientes; outro estudo apresentou diminuição significativa desconhecida em todos os pacientes. <u>Função auditiva</u> : Um estudo não apresentou em todos os pacientes com deficiência auditiva. Beta-agalsidase <u>Suor</u> : Um estudo apresentou aumento significativo em todos os pacientes. <u>Intolerância ao calor</u> : Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais. <u>Função auditiva</u> : Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.	todos os pacientes; um estudo apresentou redução normal em pacientes do sexo masculino com microalbuminúria; três estudos não apresentaram mudanças e um estudo apresentou diminuição significativa desconhecida em todos os pacientes com microalbuminúria. <u>Proteinúria</u> : Um estudo apresentou aumento significativo desconhecido em todos os pacientes; um estudo não apresentou mudança em todos os pacientes com microalbuminúria; um estudo não apresentou mudança em todos os pacientes; e outro estudo não apresentou mudança em todos os pacientes. Beta-agalsidase <u>IFG</u> : Três estudos não apresentaram mudanças em todos os pacientes. <u>Albuminúria</u> : Um estudo não apresentou mudanças.
--	---	--

	Beta-agalsidase <u>MVE / IMVE:</u> Um estudo não apresentou mudança em todos os pacientes do sexo masculino. <u>ECG:</u> Dois estudos não apresentaram mudanças em todos os pacientes. <u>Variabilidade da frequência cardíaca:</u> Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais		<u>Proteinúria:</u> Um estudo apresentou diminuição significativa desconhecida e outro estudo não apresentou mudança.
Pisani et al., 2017¹¹²	Pacientes previamente tratados com beta-agalsidase que passaram a receber alfa-agalsidase <u>IMVE:</u> DM -4,2 g/m² (IC 95% -8,66 a -0,25) após a troca de medicamento. <u>Fração de ejeção:</u> DM -3,51% (IC 95% -6,55 a -0,48) após a troca de medicamento. <u>Espessura da parede ventricular posterior esquerda:</u> DM -0,69 mm (IC 95% -1,02 a -0,36)	Pacientes previamente tratados com beta-agalsidase que passaram a receber alfa-agalsidase <u>AIT:</u> foram reportados 2 casos em 154 pacientes após a troca de medicamento.	Pacientes previamente tratados com beta-agalsidase que passaram a receber alfa-agalsidase <u>TFG:</u> DM -0,52 (IC 95% -3,22 a 2,19) após a troca de medicamento. <u>Relação albumina / creatinina:</u> DM -7,67 (IC 95% -49,66 a 34,31) após a troca de medicamento. <u>Doença renal terminal com necessidade de diálise:</u> foi reportado 1 caso em 154 pacientes após a troca de medicamento.

	Dispositivos cardiovasculares: foi reportado 1 caso em 154 pacientes após a troca de medicamento.	
--	---	--

MVE: massa ventricular esquerda; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; EPVE: espessura da parede do ventrículo esquerdo; ECG: eletrocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AITs: ataques isquêmicos transitórios; AVC: acidente vascular cerebral; SNP: sistema nervoso periférico, SNC: sistema nervoso central; TFG: taxa de filtração glomerular

Tabela 39 Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas, de acordo com a ferramenta AMSTAR

Questões AMSTAR 2		El Dīb et al., 2016 ³⁷	El Dīb et al., 2017 ⁴⁴	Germain et al., 2019 ¹⁰⁹	Germain et al., 2019 ¹¹⁰	Spada et al., 2019 ¹¹¹	Pisani et al., 2016 ¹¹²
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Sim	Parcialmente sim	Parcialmente sim	Parcialmente sim	Parcialmente sim	Parcialmente sim	Não
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Parcialmente sim
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Sim	Sim	Não foi realizada metanálise	Não foi realizada metanálise	Não foi realizada metanálise	Sim
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Não	Não	Não foi realizada metanálise	Não foi realizada metanálise	Não foi realizada metanálise	Não

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Não	Não	Não	Não	Não	Não
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Não	Não	Não foi realizada metanálise	Não foi realizada metanálise	Não foi realizada metanálise	Não
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Nota: Questões em inglês uma vez que não há tradução formal do instrumento para a língua portuguesa

5.3.4. Descrição dos estudos incluídos

A. El Dīb et al., 2016: Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease ³⁷

O objetivo dessa RS foi avaliar o uso de TRE em pacientes com Doença de Fabry de qualquer gênero, idade ou gravidade da doença. Essa é uma atualização de revisão sistemática anterior, conduzida pelo mesmo grupo em 2013.¹¹³

Essa revisão sistemática apresentou boa qualidade metodológica: estratégia de busca ampla e sensível, em diferentes fontes de dados incluindo literatura cinzenta, processo de seleção de estudos e extração de dados realizado por dois revisores independentes, avaliação do risco de viés com ferramenta adequada e avaliação da qualidade da evidência. Algumas ressalvas são feitas em relação à avaliação da qualidade da evidência, que utilizou uma metodologia GRADE com adaptações, considerando certos fatores de maneira diferente do que é preconizado. Como limitações podemos destacar a inclusão de apenas ECR, o que para doenças raras, como é o caso da Doença de Fabry, pode estar relacionado a uma perda de grande quantidade de informações proveniente de estudos observacionais. Essa limitação relacionada ao delineamento do estudo impediu a realização de análises de sensibilidade e identificação de subgrupos com maior benefício clínico frente ao tratamento. Além disso, com os estudos incluídos, os autores não foram capazes de identificar evidência confirmando a superioridade de uma das formas recombinantes da enzima ou a dose ótima ou posologia ótima.

Os autores realçaram as dificuldades inerentes ao estudo de doenças raras considerando o número limitado de pacientes, e que a Doença de Fabry é uma doença crônica, de longo prazo, que requer seguimento por períodos prolongados para observar todos os desfechos em saúde. Essas dificuldades levaram os autores a realizar uma revisão e análise complementar que é descrita na próxima seção.

A busca por estudos de interesse foi realizada nas bases de dados Cochrane CENTRAL, Embase, Medline (via PubMed) e LILACS. Além disso, foi realizada busca no *Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group's Inborn Errors of Metabolism Trials Register*. Esse registro é alimentado com buscas semanais na base de dados Medline, buscas na base Cochrane CENTRAL e busca manual no *Journal of Inherited Metabolic Disease*. Também foram revisados os resumos publicados nos congressos *Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism conference*, *SHS Inborn Error Review Series* e *WORLD LDN*. Especialistas da área foram

contactados e listas de referências de estudos incluídos foram revisadas. Não foram aplicadas restrições de idioma de publicação. Foram incluídos ECR ou estudos quasi-randomizados (publicados no formato de artigo completo ou como resumos de congressos) avaliando pacientes com Doença de Fabry de qualquer gênero, idade ou gravidade da doença. Foram incluídos estudos que avaliaram o uso de alfa-agalsidase ou beta-agalsidase comparadas entre si, com placebo, outras intervenções ou nenhuma intervenção. Os desfechos de interesse foram alterações no nível plasmático e tecidual de Gb₃, mortalidade, dor (incluindo acroparestesia e crises de Fabry), função renal (avaliada por meio de, por exemplo, creatinina sérica, proteinúria, depuração de creatinina e inulina), insuficiência renal, complicações dermatológicas, eventos cardiovasculares, análise histológica de depósitos de Gb₃, eventos adversos e qualidade de vida. Todo o processo de seleção dos estudos e extração dos dados foi conduzido por dois revisores independentes. A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi feita de acordo com a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool 1.0*.

Para desfechos dicotômicos, foi realizada metanálise utilizando o modelo de efeito fixo e risco relativo como medida de efeito. Para desfechos contínuos, foi realizada metanálise utilizando o modelo de efeito fixo e diferença bruta de médias como medida de efeito. Foi planejado a avaliação do viés de publicação com gráfico de funil para desfechos número adequado de estudos. Análises de subgrupo de acordo com a dose do medicamento (menor a 0,2 mg/kg e maior a 0,2mg/kg), duração do tratamento (< 1 ano ≥ 1 ano), idade dos pacientes (crianças até 18 anos e adultos) e severidade da doença foram planejadas. Também foram planejadas análises de sensibilidade de acordo com critérios da avaliação do risco de viés – alocação sigilosa, cegamento dos participantes e perda de seguimento. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada utilizando o I². A avaliação da qualidade da evidência foi realizada de acordo com a metodologia GRADE.

A revisão sistemática anterior, conduzida pelo mesmo grupo, havia identificado seis ECR que atenderam aos critérios de inclusão, publicados em 30 artigos. Nessa atualização, foram identificados três novos ECR, publicados em 4 artigos, totalizando assim 9 ECR, publicados em 34 artigos.

Dois ECR (41 pacientes), duplo-cegos, compararam alfa-agalsidase com placebo, um com seguimento total de seis meses e outro com extensão até 24 meses. Ambos os estudos incluíram apenas homens e a dose de alfa-agalsidase foi 0,2 mg/kg a cada duas semanas. Os

resultados desses estudos não serão aqui descritos por não serem de interesse para o presente relatório. Dois ECR (36 pacientes) compararam diferentes doses de alfa-agalsidase. O tempo de seguimento variou entre 4 e 10 semanas e a maior parte dos pacientes eram homens. Os resultados desses estudos não serão aqui descritos por não serem de interesse para o presente relatório.

Três ECR (146 pacientes), duplo-cegos, compararam beta-agalsidase com placebo. O tempo de seguimento variou entre cinco e 35 meses. A maior parte dos pacientes incluídos era do sexo masculino e a dose de beta-agalsidase foi 1,0 mg/kg a cada duas semanas. Um estudo (58 pacientes) avaliou o desfecho níveis plasmáticos de GL-3. Pacientes que receberam placebo apresentaram aumento médio de 5,5 $\mu\text{mol/L}$ (DP 1,6). Pacientes tratados com beta-agalsidase apresentaram redução média de 4,80 $\mu\text{mol/L}$ (variando de 5,45 a mais a 4,15 a menos) pacientes que receberam placebo. A qualidade da evidência para esse desfecho foi classificada como muito baixa devido a risco de viés e baixo poder estatístico. O único estudo que reportou dados de mortalidade descreveu que nenhum óbito foi observado em ambos os grupos durante o seguimento de 18 meses, e a qualidade da evidência para esse desfecho foi classificada como muito baixa devido a risco de viés, baixo poder estatístico e imprecisão. Um estudo (82 pacientes) avaliou o número de pacientes com piora de função renal após 18 meses de seguimento; o RR entre pacientes tratados com beta-agalsidase e placebo foi 0,87 (IC 95% 0,37 a 2,04). A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa devido a risco de viés, baixo poder estatístico e imprecisão. O mesmo estudo também avaliou a incidência de sintomas e complicações cardiovasculares; o RR para esse desfecho foi 0,46 (IC 95% 0,11 a 1,90), e a qualidade da evidência também foi classificada como muito baixa devido aos mesmos motivos. Eventos cerebrovasculares também foram avaliados por esse mesmo estudo, sendo o RR observado 0,12 (IC 95% 0,01 a 2,48) e a qualidade da evidência também classificada como muito baixa devido aos mesmos motivos.

Dois ECR (184 pacientes), um aberto e um duplo-cego, compararam alfa-agalsidase e beta-agalsidase. O tempo de seguimento médio em um estudo foi 23 meses, e no outro estudo foi de no mínimo 12 meses para todos os pacientes, sendo a maior parte dos pacientes acompanhados por mais de 24 meses. Um estudo (36 pacientes) reportou dados de mortalidade, descrevendo que nenhum óbito foi observado em ambos os grupos durante um tempo de seguimento desconhecido. A qualidade da evidência para esse desfecho foi

classificada como muito baixa devido a risco de viés, baixo poder estatístico e imprecisão. Em relação ao desfecho eventos cardiovasculares, o RR entre o grupo agalsidase beta e agalsidase alfa foi 0,47 (IC 95% 0,05 a 4,60). A qualidade da evidência também foi classificada como muito baixa pelos mesmos motivos.

Não foi possível realizar análises de subgrupo, em nenhuma comparação, devido ao pequeno número de estudos identificados.

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos mostrou que 55% dos estudos não reportou como foi realizada a geração da sequência aleatória e alocação sigilosa dos pacientes, sendo classificados como risco de viés incerto para esses domínios. Um estudo, que comparou alfa-agalsidase com beta-agalsidase, era aberto e, portanto, foi classificado como alto risco de viés para os domínios relacionados ao cegamento dos participantes, equipe de pesquisa e avaliadores do desfecho. Outros cinco estudos (55%), reportados como duplo-cego, não descreveram como o cegamento foi realizado em relação aos pacientes e equipe de pesquisa e/ou avaliadores do desfecho, recebendo classificação de risco de viés incerto para esses domínios. Apenas um estudo, que comparou alfa-agalsidase com beta-agalsidase apresentou alto risco de viés no domínio relato seletivo de desfechos, pois no protocolo estava descrito que o desfecho qualidade de vida seria avaliado mas ele não foi reportado; entretanto, ressaltamos que esse viés é na verdade viés de publicação, não viés de relato seletivo de desfechos. Quatro estudos (45%) foram classificados como alto risco de viés no domínio "outros", devido ao financiamento da indústria farmacêutica.

Os autores concluem que o uso de TRE (com alfa-agalsidase ou beta-agalsidase), em comparação com placebo, está relacionado a uma diminuição nos níveis de concentração plasmática e tecidual de Gb3, diminuição de dor neuropática, melhora em parâmetros morfológicos cardiovasculares e função renal e influência positiva na qualidade de vida relacionada à dor. Entretanto, esses estudos não avaliaram alguns desfechos clínicos de importância e mortalidade. O tratamento com TRE parece ser bem tolerado.

B. El Dib et al., 2017: Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies ³⁷

O objetivo dessa RS foi avaliar o uso de TRE em pacientes com Doença de Fabry de qualquer gênero, idade ou gravidade da doença. Trata-se de uma revisão sistemática complementar à revisão da Cochrane, descrita anteriormente. Os autores consideraram que a revisão no formato Cochrane é limitada por não incluir todas as evidências, num campo de estudo em constante evolução. Os ensaios clínicos randomizados são muito curtos para gerar informação em desfechos importantes nesta doença crônica e rara na qual, por exemplo decorre-se muitos anos entre o nascimento e a necessidade de TER, considerando o estado funcional do rim. Por isso, a publicação complementar apresenta uma síntese quantitativa da evidência mais prevalente no estudo das TER, que são os estudos com registro de pacientes.

Essa revisão sistemática apresentou boa qualidade metodológica, com estratégias de busca sensíveis e busca em diferentes fontes de dados, processo de seleção de estudos e extração de dados conduzidos por dois revisores independentes. Como possíveis limitações podemos destacar a ausência de protocolo para a revisão, e a condução de análise de regressão linear simples para avaliar a relação entre os resultados de diferentes estudos (a análise adequada seria de meta-regressão).

Foi realizada atualização da busca conduzida na revisão sistemática de El Dib e colaboradores (2016), entre outubro de 2015 e março de 2016, nas bases de dados Medline, Embase e LILACS. Também foi realizada busca na literatura do começo das bases até março de 2016 utilizando termos relacionados a história natural da doença, que não haviam sido incluídos na revisão sistemática anterior. Não foram aplicadas restrições de idioma de publicação. Foram incluídos estudos de coorte com no mínimo cinco pacientes; não foram incluídos ECRs, por já terem sido incluídos na RS anterior. Foram incluídos estudos (publicados no formato de artigo completo ou como resumos de congressos) avaliando pacientes com Doença de Fabry de qualquer gênero, idade ou gravidade da doença, reportando o efeito do uso de alfa-agalsidase, beta-agalsidase e também a história natural da doença (pacientes sem uso de TRE). Os desfechos de interesse foram mortalidade, desfechos renais (doença renal em estágio terminal com necessidade de diálise e transplante renal), desfechos cardiovasculares (IM, necessidade de dispositivos cardiovasculares, arritmias graves e ICC),

desfechos cerebrovasculares (AVC e AIT) e eventos adversos (nasofaringite, rinite, congestão nasal, agravamento de rinite alérgica com corrimento nasal, dispneia, tosse, tontura, rubor, prurido, neuralgia, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e artralgia). Reações infusionais não foram avaliadas. Foram excluídos estudos de troca de medicamento, estudos que não identificavam qual TRE foi utilizada e estudos que avaliavam ambas as TRE em conjunto. Todo o processo de seleção dos estudos e extração dos dados foi conduzido por dois revisores independentes. Os dados extraídos se referem ao maior tempo de seguimento de cada estudo. Sempre que necessário, entrou-se em contato com os autores do estudo para avaliar a possível sobreposição de pacientes de diferentes estudos.

Para desfechos dicotômicos, foi realizada metanálise de proporção utilizando o modelo de efeitos aleatórios. Não foi realizada metanálise para desfechos contínuos. Foram incluídos nas metanálises apenas estudos que utilizaram as doses recomendadas de alfa-agalsidase (0,2 mg/kg) e beta-agalsidase (1 mg/kg). Análises de sensibilidade de acordo com o sexo dos pacientes (homens e mulheres), idade dos pacientes (crianças e adultos), tempo de seguimento (< 5 anos e ≥ 5 anos) e fenótipo da doença (clássico e não clássico) foram planejadas. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada utilizando o I². Foi planejada a avaliação do viés de publicação com gráfico de funil para desfechos com 15 ou mais estudos. Também foi realizada análise de regressão linear simples, para os desfechos compostos (morte, eventos renais ou cardíacos, ou AVC).

A busca na literatura identificou 1.987 referências únicas, das quais 208 foram avaliadas por meio de texto completo e 135 foram incluídas na revisão, representando 77 estudos de coorte com um total de 15.305 pacientes. Trinta e nove estudos foram incluídos nas metanálises. Trinta e quatro estudos (44%) foram conduzidos na Europa, 12 (16%) na América do Norte, 9 (12%) na Ásia, 6 (8%) na América do Sul e Central e 16 (21%) eram internacionais. O tamanho da amostra variou de 6 a 2.869. A maior parte dos pacientes eram homens com 30 a 40 anos de idade. Os estudos que avaliaram beta-agalsidase apresentavam, em média, uma proporção de homens (74,7%) maior que os estudos que avaliavam pacientes não tratados (49,1%).

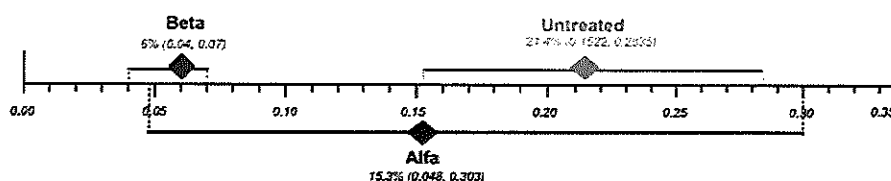
Trinta e um estudos (41,2%), totalizando 3.598 pacientes, avaliaram o uso de beta-agalsidase; 29 estudos (37,6%), com 2.840 pacientes, avaliaram o uso de alfa-agalsidase; e 20 estudos (25,9%) com 8.865 pacientes avaliaram pacientes não tratados. Entre os 31 estudos

que avaliaram beta-agalsidase, quatro (12,9%) especificaram o fenótipo da doença - dois como clássica e dois como não clássica. Entre os 29 estudos que avaliaram alfa-agalsidase, dois classificaram o fenótipo da doença, ambos como clássica. Em relação à idade dos pacientes, apenas 277 pacientes (1,8%) eram crianças. Só foi possível realizar análise de subgrupos de acordo com a idade dos pacientes e o tempo de seguimento, devido a escassez de dados para as outras análises. Não foi possível avaliar o viés de publicação para nenhum desfecho.

Para o avaliar o desfecho mortalidade entre pacientes tratados com alfa-agalsidase, foi realizada metanálise com seis estudos (344 pacientes); a proporção de mortalidade observada nesses pacientes foi 9,0% (IC 95% 3,0 a 16,0). Análise de sensibilidade incluindo apenas pacientes adultos (quatro estudos, 309 pacientes) obteve mortalidade de 12% (IC 95% 6,0 a 20,0). Dois estudos (1.053 pacientes) foram incluídos para avaliar o uso de beta-agalsidase sobre o desfecho mortalidade, que foi 4% (IC 95% 0,2 a 2,0). Seis estudos (812 pacientes) avaliaram mortalidade entre pacientes não tratados; a proporção de óbitos nessa população foi 10,8% (IC 95% 2,0 a 2,5). Os autores concluíram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos devido à sobreposição dos intervalos de confiança.

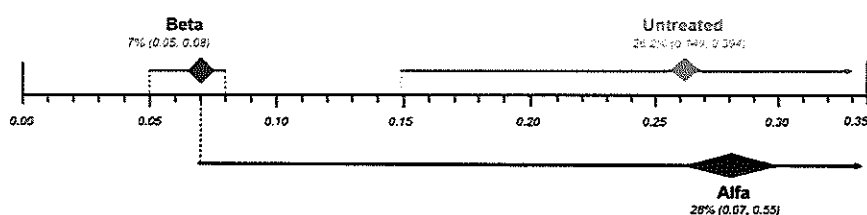
A incidência de eventos renais foi 15,3% (IC 95% 4,8 a 3,0) em pacientes tratados com alfa-agalsidase (seis estudos, 168 pacientes), 6% (IC 95% 4 a 7) em pacientes tratados com beta-agalsidase (um estudo, 1.044 pacientes) e 21,4% (IC 95% 15,2 a 28,3) em pacientes não tratados (11 estudos, 1.698 pacientes). Análise de sensibilidade incluindo apenas adultos tratados com alfa-agalsidase (cinco estudos, 152 pacientes) observou incidência de 16,8% (IC 95% 4,1 a 3,6). Os autores concluíram que o uso de beta-agalsidase foi superior ao não tratamento, visto que os intervalos de confiança dessas estimativas não se sobrepõem. Concluíram também que não houve diferença entre os pacientes tratados com alfa-agalsidase e os dois outros grupos (Figura 3).

Figura 3 Incidência de desfechos renais em pacientes não tratados, tratados com beta-agalsidase e tratados com alfa-agalsidase, da metanálise de El Dib et al., 2017



A incidência de complicações cardiovasculares foi 28,0% (IC 95% 7,0 a 55,0) em pacientes tratados com alfa-agalsidase (4 estudos, 524 pacientes), 7,0% (IC 95% 5,0 a 8,0) em pacientes tratados com beta-agalsidase (3 estudos, 1.069 pacientes) e 26,2% (IC 95% 14,9 a 39,4) em pacientes não tratados (14 estudos, 5.854 pacientes). Análise de sensibilidade incluindo apenas adultos observou incidência de 35,0% (IC 95% 11,0 a 65,0) em pacientes tratados com alfa-agalsidase (3 estudos, 426 pacientes) e 7,0% (IC 95% 5,0 a 8,0) em pacientes tratados com beta-agalsidase (2 estudos, 1.053 pacientes). Os autores concluíram que o uso de beta-agalsidase foi superior ao não tratamento, visto que os intervalos de confiança dessas estimativas não se sobrepõem. Concluíram também que não houve diferença entre os pacientes tratados com alfa-agalsidase e os dois outros grupos (Figura 4).

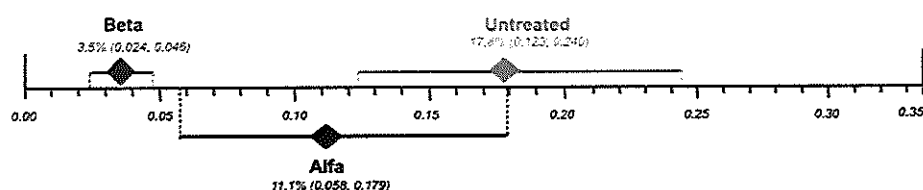
Figura 4 Incidência de complicações cardiovasculares em pacientes não tratados, tratados com beta-agalsidase e tratados com alfa-agalsidase, da metanálise de El Dib et al., 2017



A incidência de complicações cerebrovasculares foi 11,1% (IC 95% 5,8 a 17,9) em pacientes tratados com alfa-agalsidase (7 estudos, 461 pacientes), 3,5% (IC 95% 2,4 a 4,6) em pacientes tratados com beta-agalsidase (3 estudos, 1.062 pacientes) e 17,8% (IC 95% 12,3 a 24,0) em pacientes não tratados (15 estudos, 5.544 pacientes). Análise de sensibilidade

incluindo apenas adultos observou incidência de 10,5% (IC 95% 4,3 a 19,0) em pacientes tratados com alfa-agalsidase (5 estudos, 339 pacientes). Os autores concluíram que o uso de beta-agalsidase foi superior ao não tratamento e à alfa-agalsidase, visto que os intervalos de confiança dessas estimativas não se sobrepõem. Concluíram também que não houve diferença entre os pacientes tratados com alfa-agalsidase e os sem tratamento (Figura 5).

Figura 5 Incidência de complicações cerebrovasculares em pacientes não tratados, tratados com beta-agalsidase e tratados com alfa-agalsidase, da metanálise de El Dib et al., 2017



A incidência de eventos adversos foi 31,3% (IC 95% 14,9 a 50,7) em pacientes tratados com alfa-agalsidase (9 estudos, 482 pacientes), 34,1% (IC 95% 7,1 a 68,8) em pacientes tratados com beta-agalsidase (5 estudos, 1.089 pacientes) e 37% (IC 95% 13,0 a 65,0) em pacientes não tratados (1 estudo, 11 pacientes). Os autores concluíram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos devido à sobreposição dos intervalos de confiança. Análise de sensibilidade incluindo apenas adultos observou incidência de 27% (IC 95% 8,8 a 50,5) em pacientes tratados com alfa-agalsidase (6 estudos, 349 pacientes) e 19,5% (IC 95% 5,5 a 39,3) em pacientes tratados com beta-agalsidase (4 estudos, 1.073 pacientes). Análise de sensibilidade de acordo com o tempo de seguimento não identificou diferença na incidência de eventos adversos em pacientes tratados com alfa-agalsidase (< 5 anos: 6 estudos, 196 pacientes, 28,6%, IC 95% 8,2 a 55,4; ≥ 5 anos: 3 estudos, 286 pacientes, 37,0%, IC 95% 8,0 a 74,0).

Sete estudos que avaliaram alfa-agalsidase e quatro estudos que avaliaram beta-agalsidase foram analisados com regressão linear para avaliar a incidência de desfecho composto (morte, eventos renais ou cardíacos, ou AVC) de acordo com o tempo de seguimento, que variou de 1 a 15 anos nos estudos de alfa-agalsidase e 2 a 9,5 nos estudos de beta-agalsidase. Foi observado que pacientes tratados com alfa-agalsidase apresentam

maiores incidências desse desfecho em comparação com pacientes tratados com beta-agalsidase, porém sem significância estatística.

Com esses resultados, os autores concluem que o uso de beta-agalsidase está associado com menor incidência de eventos renais, cardiovasculares e cerebrovasculares em comparação a não tratamento; e menor incidência de eventos cerebrovasculares em comparação a alfa-agalsidase e a não tratamento, sem diferença em relação a eventos adversos.

C. Germain et al., 2019 (1): The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts ¹¹⁰

O objetivo dessa revisão sistemática foi avaliar o efeito da TRE em pacientes adultos do sexo masculino com Doença de Fabry.

Trata-se de uma revisão sistemática de boa qualidade, conduzida com metodologia adequada. A estratégia de busca tem boa sensibilidade. Possíveis limitações incluem: os estudos não permitiram síntese por metanálise, não realizaram a extração em duplicata e foram aplicadas restrições de idioma de publicação, onde somente estudos no idioma inglês foram incluídos.

A revisão sistemática foi conduzida nas bases de dados Medline e Embase e uma busca inicial foi realizada do começo das bases até setembro de 2014. A busca literatura foi repetida duas vezes, em 1º de setembro de 2015 e 31 de janeiro de 2017, para identificar outros artigos publicados que descreveram os resultados do efeito da TRE em pacientes com Doença de Fabry. Foram incluídos ECRs, ensaios clínicos não randomizados, ensaios clínicos abertos, estudos observacionais prospectivos, estudos de coorte retrospectivos, estudos retrospectivos de bancos de dados, estudos de registro, séries de casos e relatos de casos. Estudos pré-clínicos que avaliaram biomarcadores também foram elegíveis para inclusão se os dados fossem apresentados no contexto dos resultados de pacientes. Revisões sistemáticas, revisões narrativas, análises agrupadas e metanálises, estudos que tiveram como intervenção uma única dose de TRE, estudos pré-clínicos que não apresentaram achados no contexto de resultados clínicos e estudos experimentais com animais foram excluídos. Foram aplicadas restrições de idioma de publicação, onde somente estudos no idioma inglês foram incluídos.

Os desfechos de interesse foram níveis plasmáticos de GL-3 e lysoGb3, níveis urinários de GL-3 e lysoGb3, níveis histológicos de GL-3, desfechos renais (TFG, albuminúria e proteinúria), desfechos cardíacos (MVVE, IMVE, espessura do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, mensuração do ECG e teste de esforço cardiopulmonar), desfechos neurológicos (suor, sensibilidade nervosa do sistema nervoso periférico, função auditiva e vestibular, hiperintensidades da substância branca), dor, desfechos gastrointestinais e qualidade de vida.

Somente a seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes. Um painel internacional de especialistas de 10 especialidades (cardiologia, endocrinologia, doença metabólica, hematologia, medicina interna, genética, nefrologia, neurologia, pediatria e estatística) realizou duas reuniões para examinar os resultados da revisão sistemática sobre TRE na Doença de Fabry. Os dados extraídos se referem ao maior tempo de seguimento de cada estudo. Foi utilizada o instrumento Oxford Centre for Evidence-based Medicine para avaliar a certeza da evidência.

A busca da literatura identificou 2655 estudos, dos quais 269 foram avaliados por meio do texto completo e dos quais 166 foram incluídas na revisão. Os resultados são descritos para os regimes posológicos alfa-agalsidase 0,2 mg/kg a cada duas semanas e beta-agalsidase 1,0 mg/kg a cada duas semanas, a menos que especificado de outra forma. Publicações que descreveram os resultados de estudos nos quais os dados de pacientes tratados com alfa-agalsidase e beta-agalsidase foram combinados ou nos quais o tipo de TRE não foi especificado, são referidos como publicações “TRE mistas”. Ainda, foram avaliados os estudos de ambos os gêneros, mas com pelo menos 50% de pacientes do sexo masculino.

Em relação aos pacientes do sexo masculino, para a alfa-agalsidase, foram incluídos 16 ensaios clínicos (incluindo cinco estudos de Grau 1, nove estudos de Grau 1C e dois Grau 1A/C), 15 estudos observacionais (seis estudos Grau 2 e nove estudos Grau 3) e 13 relatos de caso (três estudos com Grau 4 e dez estudos com Grau 5). Para a beta-agalsidase, foram incluídos cinco ensaios clínicos de braço único (Grau 1C), 11 estudos observacionais (quatro estudos de Grau 2 e sete estudos Grau 3) e 17 relatos de caso (quatro estudos de Grau 4 e 13 estudos Grau 5). Não foram encontrados ensaios clínicos com TRE mistas; 18 estudos observacionais (sete estudos de Grau 2 e 11 estudos de Grau 3), e 19 relatos de caso (cinco estudos com Grau 4 e 14 estudos de Grau 5) foram incluídos.

Em relação aos dados de estudos de ambos os gêneros, para a alfa-agalsidase, foram incluídos cinco ensaios clínicos (incluindo dois estudos de Grau 1, dois estudos de Grau 1C e um estudo Grau 1A/C), 11 estudos observacionais (cinco estudos Grau 2 e seis estudos Grau 3) e nenhum relato de caso. Para a beta-agalsidase, foram incluídos dez ensaios clínicos (um estudo Grau 1A, sete estudos Grau 1C e dois estudos Grau 1A/C), 19 estudos observacionais (16 estudos de Grau 2 e três estudos Grau 3) e nenhum relato de caso. Para TRE mistas foram

incluídos dois ensaios clínicos (um estudo de grau 1A outro estudo de Grau 1 C), 14 estudos observacionais (nove estudos de Grau 2 e cinco estudos de Grau 3), e nenhum relato de caso.

No que se refere aos resultados de eventos clínicos, são necessários estudos grandes e com tempo de seguimento longo para mostrar um efeito da TRE nas taxas de incidência de eventos clínicos, como eventos renais, cardíacos e cerebrovasculares e morte. Quatro publicações (148, 163, 78, 172) de diferentes delineamentos relataram o efeito da agalsidase beta 1.0 mg/kg a cada duas semanas e sua incidência de eventos clínicos graves. Um grande ensaio clínico com 52 pacientes (incluindo duas mulheres gravemente afetadas) mostrou que, durante 10 anos de tratamento, 81% dos pacientes não apresentaram nenhum evento clínico grave e 94% dos pacientes ainda estavam vivos no final do estudo (163). Um estudo observacional descreveu uma diminuição na taxa de incidência de eventos clínicos graves após 6 meses de tratamento, e foi mantida durante os 4,5 anos restantes do estudo (172). Ainda, dois registros de estudos observacionais mostraram que o risco de um evento clínico era significativamente menor quando o tratamento era iniciado antes dos 40 anos (78,172), e um ECR controlado por placebo demonstrou uma redução significativa de 81% no risco de eventos com risco de vida comparado com placebo quando o tratamento foi iniciado antes da deterioração renal¹⁴⁸.

Os principais achados referentes aos desfechos clínicos do tratamento com doses aprovadas de beta-agalsidase ou alfa-agalsidase em pacientes do sexo masculino com Doença de Fabry estão resumidos na Tabela 40.

Os autores concluíram que a terapia de reposição enzimática (TRE) é um tratamento específico da doença para pacientes com Doença de Fabry que pode fornecer benefícios clínicos em diversos desfechos. Melhores resultados podem ser observados quando o tratamento é iniciado cedo, antes do desenvolvimento de danos aos órgãos, como a doença renal crônica ou fibrose cardíaca. A evidência consolidada, segundo os autores, sugere a existência de um efeito de dose. Os estudos que incluem alfa-agalsidase 0,2 mg/kg/14 dias e beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14 dias mostraram mais reduções de GL-3 em plasma e urinário com beta-agalsidase 1,0 mg/kg/14 dias. O incremento de alfa-agalsidase acima da dose aprovada teve um efeito positivo em vários desfechos. A redução da dose de beta-agalsidase ou o switch para alfa-agalsidase teve impacto negativo em alguns desfechos.

Tabela 40 Resumo dos resultados da revisão sistemática de Germain et al., 2019 (1)

Desfecho	Alfa-agalsidase 0,2 mg/kg a cada duas semanas	Beta-agalsidase 1,0 mg/kg a cada duas semanas
Acúmulo de GL-3 e lysoGb3		
Níveis plasmáticos de GL-3	Dez estudos apresentaram diminuição significativa ((Clarke et al. 2007 [25]; Pastores et al. 2007 [35]; Schiffmann et al. 2006 [39]; Schiffmann et al. 2007 [52]; van Breemen et al. 2011 [102]; Goker-Alpan et al. 2015 [26]; Golañ et al. 2015 [27]; Hughes et al. 2008 [29]; Schiffmann et al. 2001 [36]; Rombach et al. 2012 [101]); um estudo não apresentou mudança no desfecho (Goker-Alpan et al. 2015 [26 (switch study)]))	Sete estudos apresentaram diminuição significativa (Eto et al. 2005 [70]; Goker-Alpan et al. 2016 [71 (switch study)]; Lubanda et al. 2009 [72]; Elliott et al. 2006 [76]; van Breemen et al. 2011 [102]); Eng et al. 2001 [69]; Rombach et al. 2012 [101]) e dois estudos apresentaram diminuição porém não significativa (Benichou et al. 2009 [75]; Mignani et al. 2004 [80])
Níveis plasmáticos de lysoGb3	Três estudos apresentaram diminuição significativa (Goker-Alpan et al. 2015 [26 (switch study)]; (Rombach et al. 2012 [101]; van Breemen et al. 2011 [102]) e um estudo apresentou aumento significativo (Smid et al. 2011 [54 (switch study)]))	Três estudos apresentaram diminuição significativa (Goker-Alpan et al. 2015 [26 (switch study)]; Rombach et al. 2012 [101]; van Breemen et al. 2011 [102])
Níveis urinários de GL-3	Oito estudos apresentaram diminuição significativa (Goker-Alpan et al. 2015 [26 (12 months)]; Hughes et al. 2008 [29 (6 months)]; Schiffmann et al. 2001 [36]; Schiffmann et al. 2006 [38]; Schiffmann et al. 2007 [52]; (Pastores et al. 2007 [35 (1/12 pts)]; Whitfield et al. 2005 [55]; Rombach et al. 2012 [101]) e um estudo apresentou aumento não significativo (Goker-Alpan et al. 2015 [26 (switch study)]).	Dois estudos apresentaram diminuição significativa (Lubanda et al. 2009 [72]); (Rombach et al. 2012 [101]); dois estudos apresentaram diminuição não significativa (Eto et al. 2005 [70]; Goker-Alpan et al. 2016 [71 (switch study)]) e um estudo não apresentou mudança (Mignani et al. 2004 [80])

Níveis urinários de lysoGb3	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.
Acúmulo de GL-3: histologia		
Células renais	Um estudo apresentou diminuição não significativa (Schiffmann et al. 2001 [36])	Dois estudos apresentaram diminuição significativa na proporção de podócitos sem inclusões de GL-3 (Lubanda et al. 2009 [72]; Najafian et al. 2016 [73] e dois estudos apresentam diminuição não significativa no volume de inclusões de GL3 (Eng et al. 2001 [69]; Najafian et al. 2016 [73]).
Células cardíacas	Um estudo apresentou diminuição não significativa (Hughes et al. 2008 [29])	Um estudo apresentou diminuição não significativa (Eng et al. 2001 [69])
Outros tipos de células	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.	Três estudos apresentaram diminuição não significativa (Eng et al. 2001 [69]; Lubanda et al. 2009 [72]; Benichou et al. 2009 [75])
Renais		
Taxa de filtração glomerular (TFG)	Um estudo apresentou aumento significativo (Hughes et al. 2008 [29]); seis estudos apresentaram diminuição significativa (Schiffmann et al. 2006 [39]; Feriozzi et al. 2009 [43]; Feriozzi et al. 2012 [44]; Hughes et al. 2011 [48]; Schiffmann et al. 2007 [52]; (Beck et al. 2015 [41]); dois estudos apresentaram diminuição não significativa (Schiffmann et al. 2006 [38]; Smid et al. 2011 [54 (switch study)]) e um estudo não relatou mudança (Kampmann et al. 2015 [49]).	Dois estudos apresentaram diminuição significativa (Eto et al. 2005 [70]); (Kim et al. 2016 [79]) e um estudo apresentou diminuição não significativa Warnock et al. 2012 [82]); um outro estudo não apresentou mudança (Lubanda et al. 2009 [72])
Proteinúria/ Albuminúria	Três estudos apresentam aumento significativo (Feriozzi et al. 2012 [44]; Kampmann et al. 2015 [49]; Schiffmann et al. 2006 [39]); um estudo apresentou diminuição não significativa (Bongiorno	Dois estudos não apresentaram mudança (Lubanda et al. 2009 [72]; Kim et al. 2016 [79]) e um estudo apresentou diminuição não significativa (Najafian et al. 2016 [73]).

	et al. 2003 [42]) e seis estudos não apresentaram mudança (Schiffmann et al. 2001 [36]; Feriozzi et al. 2009 [43]; Feriozzi et al. 2012 [44]; Hughes et al. 2011 [48]; Kampmann et al. 2015 [49]; Schiffmann et al. 2007 [52])	
Cardíacos		
MVVE e IMVE	Quatro estudos apresentaram melhora significativa com diminuição dos níveis (Hughes et al. 2008 [29]; Hughes et al. 2011 [48]; Kampmann et al. 2015 [49]; Tsuboi et al. 2012 [189])), dois estudos apresentaram aumento significativo Beck et al. 2015 [41] e não significativo (Golañ et al. 2015 [27]), respectivamente e, um estudo não observou mudança (Kampmann et al. 2015 [49].	Dois estudos apresentaram melhora significativa com diminuição dos níveis (Germain et al. 2013 [7]; Motwani et al. 2012 [81]) e três estudos não observaram mudanças (Elliott et al. 2006 [76]; Kim et al. 2016 [79]; Mignani et al. 2004 [80]).
EPVE	Dois estudos apresentaram melhora significativa com diminuição dos níveis (Kampmann et al. 2015 [49]); (Tsuboi et al. 2012 [189])	Um estudo apresentou melhora significativa com diminuição dos níveis (Motwani et al. 2012 [81]); 2/3 dos pacientes de um estudo apresentaram diminuição não significativa (Mignani et al. 2004 [80]) e o restante dos pacientes (1/3) apresentou aumento não significativo (Mignani et al. 2004 [80]; outro estudo não apresentou mudança (Elliott et al. 2006 [76]).
FEVE	Dois estudos não apresentaram mudanças (Hughes et al. 2008 [29]; Kampmann et al. 2015 [49])	Dois estudos apresentaram aumento, um significativo (Motwani et al. 2012 [81]) e outro não significativo Mignani et al. 2004 [80]
ECG	Dois estudos apresentaram melhora com diminuição do complexo QRS, um	Dois estudos apresentaram melhora significativa, um relatando aumento

	significativo Schiffmann et al. 2001 [36]) e outro não significativo Hughes et al. 2008 [29]); um paciente de um outro estudo apresentou condução anormal (Kampmann et al. 2015 [49].	do intervalo PQ e duração da onda P (Motwani et al. 2012 [81]; (Eng et al. 2001 [69]); um estudo apresentou diminuição significativa do intervalo QTc (Motwani et al. 2012 [81]); outro estudo não apresentou mudança (Mignani et al. 2004 [80]).
Teste de esforço cardiopulmonar	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.
Sistema nervoso		
Suor	Dois estudos apresentaram melhora significativa, um a curto prazo (Schiffmann et al. 2003 [37]; (Hughes et al. 2011 [48]), um estudo apresentou melhora não significativa (Bongiorno et al. 2003 [42]) e dois estudos não apresentara mudança (Gupta et al. 2008 [45]; Schiffmann et al. 2007 [52]).	Dois estudos apresentaram melhora subjetiva (Eng et al. 2001 [69]; Hilz et al. 2004 [77]).
Sensibilidade nervosa SNP	Um estudo apresentou melhora significativa da densidade da fibra nervosa intra-epidérmica (Schiffmann et al. 2006 [38]); um estudo apresentou melhora do limiar quente/frio (Schiffmann et al. 2003 [37]); um estudo não apresentou mudança na sensação quente/frio (Schiffmann et al. 2006 [38]); outros dois estudos não apresentaram mudança na pontuação do exame neurológico (Jardim et al. 2004 [30]; Jardim et al. 2006 [31]).	Um estudo apresentou melhora significativa (Hilz et al. 2004 [77]).
Vestibular/auditivo e outros resultados do SNC	Um estudo apresentou melhora significativa da perda auditiva (Hajioff et al. 2003 [28]); um estudo apresentou melhora não significativa da função vestibular periférica (Palla et al. 2003	Um estudo não apresentou mudança no exame neurológico (Hilz et al. 2004 [77]).

	[34]); um estudo apresentou estabilização da audição (Sergi et al. 2010 [53]); um estudo não apresentou mudança no exame neurológico (Jardim et al. 2004 [30]); dois estudos apresentaram diminuição significativa no fluxo sanguíneo cerebral (Moore et al. 2002 [33])	
Hiperintensidades da substância branca	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.
Dor	Quatro estudos apresentaram melhora significativa (Schiffmann et al. 2001 [36]; Schiffmann et al. 2003 [37]; Hoffmann et al. 2007 [47]; (Bongiorno et al. 2003 [42]); dois estudos não apresentaram melhora significativa in acroparesthesias; três estudos não apresentaram mudança (Hughes et al. 2011 [48]; Sergi et al. 2010 [53]; Whitfield et al. 2005 [55])	Dois estudos apresentaram melhora significativa (Eng et al. 2001 [69]; Hilz et al. 2004 [77]) e dois estudos não apresentaram melhora significativa (Eto et al. 2005 [70]; Mignani et al. 2004 [80])
Gastrointestinais	Três estudos apresentaram diminuição significativa (Jardim et al. 2006 [31]; Hoffmann et al. 2007 [46]; Hughes et al. 2011 [48]) e um estudo apresentou aumento significativo do sintoma diarreia (Hughes et al. 2011 [48])	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.
Qualidade de vida	Um estudo apresentou aumento não significativo (Hughes et al. 2011 [48]); um estudo não apresentou mudança no nível de energia (Ghali et al. 2012 [100]) e outro estudo não apresentou mudança no questionário SF-36 (Smid et al. 2011 [54]).	Três estudos apresentaram aumento significativo (Eto et al. 2005 [70]; (Eng et al. 2001 [69]; Watt et al. 2010 [83])

D. Germain et al., 2019 (2): The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts¹⁰⁹

O objetivo dessa revisão sistemática foi avaliar o efeito da TRE em pacientes adultos do sexo feminino com Doença de Fabry.

Trata-se de uma revisão sistemática de boa qualidade, conduzida com metodologia adequada. A estratégia de busca parece sensível. Possíveis limitações incluem: os estudos não permitiram síntese por metanálise, não realizaram a extração em duplicata e forma aplicadas restrições de idioma de publicação, onde somente estudos no idioma inglês foram incluídos. Seus resultados estão sumarizados na Tabela 41.

Uma revisão sistemática foi conduzida nas bases de dados Medline e Embase e uma busca inicial foi realizada do começo das bases até setembro de 2014. A busca literatura foi repetida duas vezes, em 1º de setembro de 2015 e 31 de janeiro de 2017, para identificar outros artigos publicados que descreveram os resultados do efeito da TRE em pacientes com Doença de Fabry. Foram incluídos ECRs, ensaios clínicos não randomizados, ensaios clínicos abertos, estudos observacionais prospectivos, estudos de coorte retrospectivos, estudos retrospectivos de bancos de dados, estudos de registro, séries de casos e relatos de casos. Estudos pré-clínicos que avaliaram biomarcadores também foram elegíveis para inclusão se os dados fossem apresentados no contexto dos resultados de pacientes. Revisões sistemáticas, revisões narrativas, análises agrupadas e metanálises, estudos que tiveram como intervenção uma única dose de TRE, estudos pré-clínicos que não apresentaram achados no contexto de resultados clínicos e estudos experimentais com animais foram excluídos. Foram aplicadas restrições de idioma de publicação, onde somente estudos no idioma inglês foram incluídos.

Os desfechos de interesse foram níveis plasmáticos de GL-3 e lysoGL-3, níveis urinários de GL-3 e lysoGL-3, níveis histológicos de GL-3, desfechos renais, desfechos cardíacos, desfechos neurológicos, dor, desfechos gastrointestinais e qualidade de vida.

Somente a seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes. Um painel internacional de especialistas de 10 especialidades (cardiologia, endocrinologia, doença metabólica, hematologia, medicina interna, genética, nefrologia, neurologia, pediatria e estatística) realizou duas reuniões para examinar os resultados da revisão

sistemática sobre TRE na Doença de Fabry. Os dados extraídos se referem ao maior tempo de seguimento de cada estudo. Foi utilizada o instrumento Oxford Centre for Evidence-based Medicine para avaliar a certeza da evidência.

A busca da literatura identificou 2655 estudos, das quais 269 foram avaliadas por meio do texto completo e 67 foram incluídas na revisão. Os resultados são descritos para os regimes posológicos alfa-agalsidase 0,2 mg/kg a cada duas semanas e beta-agalsidase 1,0 mg/kg a cada duas semanas, a menos que especificado de outra forma. Publicações que descreveram os resultados de estudos nos quais os dados de pacientes tratados com alfa-agalsidase e beta-agalsidase foram combinados ou nos quais o tipo de TRE não foi especificado, são referidos como publicações “TRE mistas”. Ainda, foram avaliados os estudos de ambos os gêneros, mas com pelo menos 50% de pacientes do sexo feminino.

Em relação aos pacientes do sexo feminino, para a alfa-agalsidase, foram incluídos 5 ensaios clínicos (incluindo cinco estudos de Grau 1, quatro estudos de Grau 1C), 10 estudos observacionais (três estudos Grau 2 e sete estudos Grau 3) e um relato de caso (Grau 4). Para a beta-agalsidase, não foram incluídos ensaios clínicos, 7 estudos observacionais (dois estudos de Grau 2 e cinco estudos Grau 3) e 4 séries de caso (Grau 4) e dez relatos de caso. Não foram encontrados ensaios clínicos com TRE mistas; 18 estudos observacionais (sete estudos de Grau 2 e 11 estudos de Grau 3), 4 séries de caso (Grau 4) e um relato de caso foram incluídos.

Em relação aos dados de estudos de ambos os gêneros, para a alfa-agalsidase, não foram incluídos ensaios clínicos, 4 estudos observacionais (um estudo Grau 2 e três estudos Grau 3) e nenhum relato de caso. Para a beta-agalsidase, não foram incluídos ensaios clínicos, um estudo observacional (Grau 2) e nenhum relato de caso. Para TRE mistas foram incluídos um ensaio clínico (Grau 1 C), sete estudos observacionais (cinco estudos de Grau 2 e dois estudos de Grau 3), e nenhum relato de caso.

Em conclusão, pacientes do sexo feminino não são meras portadoras das mutações da DF, e geralmente apresentam manifestações clínicas, podendo se beneficiar do tratamento. Semelhante aos pacientes do sexo masculino, a TRE tem um efeito positivo nos níveis de GL-3 e nos resultados cardíacos. No entanto, como as manifestações da Doença de Fabry no sexo feminino são mais heterogêneas em comparação com o sexo masculino, é necessário desenvolver diretrizes e objetivos terapêuticos específicos para cada gênero para o

tratamento com TRE. Além disso, o relato de informações sobre a natureza da variante Fabry GLA e o perfil de inativação do cromossomo X (aleatório ou inclinado) ajudará a interpretação dos efeitos do tratamento com TRE em pacientes do sexo feminino com Doença de Fabry clássica e de início tardio.

Tabela 41 Resumo dos resultados da revisão sistemática de Germain et al., 2019 (2)

Desfecho	Alfa-agalsidase 0,2 mg/kg a cada duas semanas	Beta-agalsidase 1,0 mg/kg a cada duas semanas
Acúmulo de GL-3 e lysoGb3		
Níveis plasmáticos de GL-3	Um estudo apresentou diminuição significativa (Whybra et al. 2009 [16]); um estudo apresentou diminuição não significativa (Baehner et al., 2003 [14]); um estudo não apresentou mudança (Goker-Alpan et al. 2015 [17])	Não há dados de estudos com níveis elevados no baseline; um estudo não apresentou mudanças com níveis normais no baseline (Bénichou et al., 2009 [30])
Níveis plasmáticos de lysoGb3	Um estudo apresentou diminuição significativa; o mesmo estudo apresentou mudança switch significativa (Goker-Alpan et al. 2015 [17])	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.
Níveis urinários de GL-3	Três estudos apresentaram diminuição significativa (Whybra et al. 2009 [16]; Baehner et al., 2003 [14]; Whitfield et al. 2005 [19]); um estudo não apresentou mudança significativa (Goker-Alpan et al. 2015 [17])	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.
Níveis urinários de lysoGb3	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.
Histologia de GL-3: histologia	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.
Renais		

Taxa de filtração glomerular (TFG)	Sete estudos não apresentaram mudanças (Whybra et al. 2009 [16]; Baehner et al. 2003 [14]; Feriozzi et al. 2012 [24]; Hughes et al. 2011 [26]; Feriozzi et al. 2009 [23]; Beck et al. 2015 [27]; Kampmann et al. 2015 [28])	Dois estudos não apresentaram mudanças (Warnock et al. 2012 [33]; Kim et al. 2016 [34])
Proteinúria/ Albuminúria	Um estudo apresentou diminuição significativa em um subgrupo de pacientes com níveis de proteinúria basal >300 mg/dia (Whybra et al. 2009 [16]); três estudos não apresentaram mudanças (Hughes et al. 2011 [26]; Feriozzi et al. 2009 [23]; Kampmann et al. 2015 [28])	Um estudo não apresentou mudanças (Kim et al. 2016 [34])
Cardíacos		
MVVE e IMVE	Um estudo apresentou aumento significativo (Beck et al. 2015 [27]); cinco estudos apresentaram diminuição significativa na MVVE (Tsuboi et al. 2012 [51]; Whybra et al. 2009 [16]; Baehner et al. 2003 [14]; Hughes et al. 2011 [26]; Kampmann et al. 2015 (first 3 years [28]); dois estudos apresentaram resultados estáveis no IMVE Stable LVMi (Golán et al. 2015 [18]; Kampmann et al. 2015 [28 (after 10 years)])	Um estudo apresentou diminuição significativa na MVVE (Motwaniet al. 2012 [32]); um estudo não apresentou mudança (Kim et al. 2016 [34])
EPVE	Um estudo apresentou diminuição não significativa (Tsuboi et al. 2012 [51]); outro estudo apresentou resultados estáveis (Kampmann et al. 2015 [28])	Um estudo apresentou diminuição significativa (Motwani et al. 2012 [32])

FEVE	Um estudo apresentou diminuição significativa (Kampmann et al. 2015 [28])	Um estudo não apresentou mudança (Motwani et al. 2012 [32])
ECG	Um estudo apresentou diminuição significativa na duração do complexo QRS (Baehner et al., 2003 [14])	Um estudo apresentou diminuição significativa do intervalo QTc (Motwani et al. 2012 [32]); um estudo apresentou aumento significativo na duração da onda P e no intervalo PQ (Motwani et al. 2012[32])
Teste de esforço cardiopulmonar	Um estudo apresentou diminuição significativa na classificação da NYHA (Whybra et al. 2009 [16])	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.
Sistema nervoso		
Suor, intolerância ao calor, comprometimento auditivo.	Um estudo não apresentou mudança na função auditiva (Sergi et al. 2010 [25]); um estudo apresentou aumento significativo na função vestibular (Palla et al. 2007 [20]); um estudo apresentou aumento não significativo na função vestibular (Palla et al. 2003 [15])	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.
Achados de imagens cerebral através ressonância magnética	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.
AITs /AVC	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.
Dor	Um estudo apresentou diminuição significativa na BPI (Whybra et al. 2009 [16]); um estudo apresentou diminuição significativa (Hoffmann et al. 2007 [22]). Um estudo apresentou diminuição não significativa pain worst/least (Hoffmann et al. 2007 [22]); três estudos não apresentaram mudança (Whitfield et al. 2005 [19]);	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.

	Sergi et al. 2010 [25]; Hughes et al. 2011 [26])	
Gastrointestinais	Um estudo apresentou diminuição não significativa nos sintomas constipação e diarreia (Hughes et al. 2011 [26])	Não existem dados de estudos clínicos ou observacionais.
Qualidade de vida	Um estudo apresentou aumento significativo nos domínios função física e saúde em geral do questionário SF-36 (Baehner et al. 2003 [14]); um estudo apresentou diminuição significativa dos domínios saúde em geral e vitalidade (Smid et al. 2011 [49]), um estudo não apresentou mudança no domínio dor avaliado pela EVAs do questionário EQ-5D/VAS (Hughes et al. 2011 [26]); um estudo não apresentou mudança no domínio níveis de energia (Ghali et al. 2012 [56])	Um estudo apresentou aumento significativo no domínio mental e escore em geral (Watt et al. 2010 [31]) e um estudo não apresentou mudança no componente físico do questionário SF-36 (Watt et al. 2010 [31])

E. Spada et al., 2019: The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease – A systematic literature review by a European panel of experts ¹¹¹

O objetivo dessa revisão sistemática foi avaliar o efeito da TRE em pacientes pediátricos (pacientes ≤ 18 anos) com Doença de Fabry. Resalta-se que a presente submissão, em alinhamento com a bula da beta-agalsidase, compreende pacientes apenas a partir dos 16 anos de idade.

Revisão sistemática de boa qualidade, conduzida com metodologia adequada. A estratégia de busca parece sensível. Possíveis limitações incluem: os estudos não permitiram síntese por metanálise, não realizaram a extração em duplicata e forma aplicadas restrições de idioma de publicação, onde somente estudos no idioma inglês foram incluídos.

A revisão sistemática foi conduzida nas bases de dados Medline e Embase e uma busca inicial foi realizada do começo das bases até setembro de 2014. A busca literatura foi repetida duas vezes, em 1º de setembro de 2015 e 31 de janeiro de 2017, para identificar outros artigos publicados que descreveram os resultados do efeito da TRE em pacientes com Doença de Fabry. Foram incluídos ECRs, ensaios clínicos não randomizados, ensaios clínicos abertos, estudos observacionais prospectivos, estudos de coorte retrospectivos, estudos retrospectivos de bancos de dados, estudos de registro, séries de casos e relatos de casos. Estudos pré-clínicos que avaliaram biomarcadores também foram elegíveis para inclusão se os dados fossem apresentados no contexto dos resultados de pacientes. Revisões sistemáticas, revisões narrativas, análises agrupadas e metanálises, estudos que tiveram como intervenção uma única dose de TRE, estudos pré-clínicos que não apresentaram achados no contexto de resultados clínicos e estudos experimentais com animais foram excluídos. Foram aplicadas restrições de idioma de publicação, onde somente estudos no idioma inglês foram incluídos.

Os desfechos de interesse foram níveis plasmáticos de GL-3, níveis urinários de GL-3, níveis histológicos de GL-3, desfechos renais (TFG, albuminúria e proteinúria), desfechos cardíacos (MVVE, IMVE, mensuração do ECG e variabilidade da frequência cardíaca), desfechos neurológicos (suor, intolerância ao calor, função auditiva e função cognitiva), dor, desfechos gastrointestinais e qualidade de vida.

Somente a seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes. Um painel internacional de especialistas de 10 especialidades (cardiologia, endocrinologia, doença metabólica, hematologia, medicina interna, genética, nefrologia, neurologia, pediatria e estatística) realizou duas reuniões para examinar os resultados da revisão sistemática sobre TRE na Doença de Fabry. Os dados extraídos se referem ao maior tempo de seguimento de cada estudo. Foi utilizada o instrumento *Oxford Centre for Evidence-based Medicine* para avaliar a certeza da evidência.

A busca da literatura identificou 2655 estudos, das quais 269 foram avaliadas por meio do texto completo e de 34 foram incluídas na revisão, totalizando 406 pacientes. A média de pacientes do sexo masculino foi de 76%. Os resultados são descritos para os regimes posológicos alfa-agalsidase 0,2 mg/kg a cada duas semanas e beta-agalsidase 1,0 mg/kg a cada duas semanas, a menos que especificado de outra forma. Publicações que descreveram os resultados de estudos nos quais os dados de pacientes tratados com alfa-agalsidase e beta-agalsidase foram combinados ou nos quais o tipo de TRE não foi especificado, são referidos como publicações “TRE mistas”.

Para a alfa-agalsidase, foram incluídos cinco ensaios clínicos de braço único (Grau 1C), quatro estudos observacionais retrospectivos (Grau 3) e seis relatos de caso (dois estudos com Grau 4 e quatro estudos com Grau 5). Para a beta-agalsidase, foi incluída um ensaio clínico de braço único (Grau 1C), bem como dois estudos observacionais de braço único (Grau 3) e oito relatos de caso (um estudo com Grau 4 e sete estudos Grau 5). Não foram encontrados ensaios clínicos com TRE mistas; dois estudos observacionais prospectivos (Grau 2), dois estudos observacionais retrospectivos (Grau 4) e quatro relatos de caso (dois estudos com Grau 4 e dois estudos Grau 5) foram incluídos.

Os principais achados referentes aos desfechos clínicos do tratamento com doses aprovadas de beta-agalsidase ou alfa-agalsidase em pacientes pediátricos com Doença de Fabry estão resumidos na Tabela 42.

Os autores concluíram que a terapia de reposição enzimática (TRE) tem um impacto clínico benéfico em pacientes pediátricos com Doença de Fabry, pois pode aliviar a dor neuropática, melhorar os sintomas gastrointestinais e melhorar a qualidade de vida. Além disso, foi demonstrado que a TRE normaliza os níveis plasmáticos de GL-3 e elimina inclusões de GL-3 das células renais, com um mecanismo dependente da dose nos podócitos. A

evidência de uma resposta clínica e metabólica após o tratamento em pacientes jovens que sofrem da Doença de Fabry indica que a TRE pode ser importante para evitar a progressão da doença e danos aos órgãos em estágio final.

Tabela 42 Resumo dos resultados da revisão sistemática de Spada et al., 2019

Desfecho	Alfa-agalsidase	Beta-agalsidase
	0,2 mg/kg a cada duas semanas	1,0 mg/kg a cada duas semanas
Acúmulo de GL-3		
Níveis plasmáticos de GL-3	Diminuição significativa em pacientes do sexo masculino (Ries et al. [ref]; Schiffmann et al. [ref]) Sem alteração, sem níveis elevados em pacientes do sexo feminino (Ries et al. [21]; Schiffmann et al. [22]; Goker-Alpan et al. [24]) Diminuição significativa desconhecida em pacientes dos sexos masculinos e femininos (Ramaswami et al. [20]) Diminuição não significativa no geral (Schiffmann et al. [23]; Goker-Alpan et al. [24])	Diminuição em direção a valores normais em pacientes do sexo masculino e valores normais em pacientes do sexo feminino com significância desconhecida (Borgwardt et al. [36]) Diminuição significativa em pacientes do sexo masculino (normalização) (Wraith et al. [35]) Sem alteração, sem níveis elevados em pacientes do sexo feminino (Wraith et al. [35])
Níveis urinários de GL-3	Diminuição significativa em pacientes do sexo masculino (Schiffmann et al. [22]) Diminuição significativa em pacientes do sexo feminino (Goker-Alpan et al. [24]) Diminuição não significativa em pacientes dos sexos masculinos e femininos (Ries et al. [21]; Schiffmann et al. [23])	Diminuição em direção a valores normais em pacientes do sexo masculino e valores normais em pacientes do sexo feminino com significância desconhecida (Borgwardt et al. [36])

	Diminuição não significativa em pacientes do sexo masculino (Goker-Alpan et al. [24]) Diminuição significativa desconhecida em pacientes dos sexos masculinos e femininos (Ramaswami et al. [20])	
Níveis histológicos de GL-3	Diminuição da eliminação de GL-3 das células renais mesangiais e epiteliais e dos podócitos (Tøndel et al. [34]); evidência de dependência de dose (Tøndel et al. [34])	Diminuição da eliminação completa de GL-3 das células endoteliais dérmicas (Wraith et al. (35)) Diminuição da depuração de GL-3 de podócitos renais (Ito et al. [43]; Kanai et al. 44])
Renais		
Taxa de filtração glomerular (TFG)	Diminuição significativa desconhecida em todos os pacientes, níveis normais (Ramaswami et al. [20]) Sem alteração, níveis normais em todos os pacientes (Ries et al. [21]; Schiffmann et al. [22]; Schiffmann et al. [23]; Goker-Alpan et al. [24]; Ramaswami et al. [26] ; Ramaswami et al. [27])	Sem alteração, níveis normais em todos os pacientes (Wraith et al. [35]; Borgwardt et al. [36]; Kim et al. [37])
Albuminúria	Aumento significativo desconhecido em todos os pacientes (Schiffmann et al. [23]) Redução normal em pacientes do sexo masculino com microalbuminúria (Schiffmann et al. [22]) Sem alteração, níveis normais em todos os pacientes (Ries et al. [21]; Goker-Alpan et al. [24]; Ramaswami et al. [27]) Diminuição significativa desconhecida em todos os pacientes	Sem alteração, níveis normais em todos os pacientes (Borgwardt et al. [36])

	com microalbuminúria (Ries et al. [21])	
Proteinúria	Aumento significativo desconhecido em todos os pacientes (Ramaswami et al. [27]) Sem alterações em todos os pacientes com microalbuminúria (Goker-Alpan et al. [24]) Sem alterações em todos os pacientes (Schiffmann et al. [23]) Sem alteração, níveis normais em todos os pacientes (Ramaswami et al. [20]; Ries et al. [21])	Diminuição significativa desconhecida (Wraith et al. [35]) Sem alteração, níveis normais em todos os pacientes do sexo masculino (Kim et al. [37])
Cardíacos		
MVVE e IMVE	Diminuição não significativa em todos os pacientes (Ries et al. [21]; Schiffmann et al. [23]) Diminuição significativa desconhecida em todos os pacientes (Ramaswami et al. [26]; Ramaswami et al. [27]) Aumento significativo desconhecido em pacientes do sexo masculino (Havranek et al. [28]). Sem alterações em todos os pacientes (Schiffmann et al. [22]; Goker-Alpan et al. [24])	Sem alteração em todos os pacientes do sexo masculino (Kim et al. [37])
ECG	Aumento significativo em pacientes do sexo masculino (Ries et al. [21]) Aumento significativo desconhecido em pacientes do sexo masculino (Havranek et al. [28]) Sem alteração em todos os pacientes (Ramaswami et al. [20]; Schiffmann et al. [22])	Sem alteração em todos os pacientes (Wraith et al. [35]; Borgwardt et al. [36])

	Sem alteração, níveis normais em todos os pacientes do sexo feminino (Ries et al. [21])	
Variabilidade da frequência cardíaca	Aumento significativo desconhecido em pacientes do sexo masculino (Ries et al. [21]) Diminuição não significativa em todos os pacientes (Schiffmann et al. [23]) Sem alteração em todos os pacientes do sexo feminino (Ries et al. [21]); em todos os pacientes (Goker-Alpan et al. [24])	NA
Sistema nervoso		
Suor	Aumento não significativo em todos os pacientes, 6 meses (Ries et al. [21]) Aumento significativo desconhecido em todos os pacientes, 6 meses (Ramaswami et al. [20]; Schiffmann et al. [22]) Diminuição significativa desconhecida em todos os pacientes, 3,5 anos (Schiffmann et al. [22])	Aumento significativo em todos os pacientes, 1 ano (Borgwardt et al. [36]) Aumento e diminuição significativa em todos os pacientes, 2-6 anos Borgwardt et al. [36])
Intolerância ao calor	Sem alteração em todos os pacientes (Ramaswami et al. [20]) Diminuição significativa desconhecida em todos os pacientes (Ramaswami et al. [27])	NA
Função auditiva	Sem alterações em todos os pacientes com deficiência auditiva (Ramaswami et al. [20])	NA
Função cognitiva	NA	NA
Dor	Diminuição significativa em pacientes do sexo masculino,	Diminuição significativa desconhecida em todos os pacientes, avaliado através da escala

	avaliado através do Inventário Breve de Dor (Schiffmann et al. [22]) Diminuição significativa desconhecida em todos os pacientes, avaliado através do Inventário Breve de Dor (Ramaswami et al.[20]; Ries et al. [21]; Goker-Alpan et al. [24]) Diminuição significativa desconhecida em todos os pacientes com dor neuropática (Ramaswami et al.[20]) Diminuição significativa desconhecida em todos os pacientes com crises de dor (Ramaswami et al. [27])	analógica visual (Borgwardt et al.[36])
Gastrointestinais	Aumento significativo desconhecido em alguns pacientes (Ramaswami et al. [20]) Diminuição significativa desconhecida em todos os pacientes, 12 meses (Hoffmann et al. [25]) Diminuição não significativa em todos os pacientes (Ramaswami et al. [27]) Diminuição significativa desconhecida em todos os pacientes, 24 meses (Hoffmann et al. [25]; Ramaswami et al. [27]) Diminuição significativa em alguns pacientes (Ramaswami et al. [20])	Diminuição significativa da dor pós-prandial e vômito em todos os pacientes (Wraith et al. [35]) Sem alteração da náusea em todos os pacientes (Wraith et al. [35]) Diminuição significativa da dor abdominal avaliada pela escala visual analógica em todos os pacientes (Borgwardt et al. [36])
Qualidade de vida	Sem alterações em todos os pacientes, escore normal Health Utility Index 2/3 (Ries et al. [21]; Goker-Alpan et al. [24])	Diminuição significativa da ausência na escola; dificuldade de atividades de baixas energia (Wraith et al. [35]) Aumento não significativo da saúde boa geral em todos os pacientes,

	Diminuição significativa desconhecida da fadiga em 7 pacientes, 24 meses (Ramaswami et al. [27])	níveis de energia e exercício físico em todos os pacientes (Borgwardt et al. [36]) Diminuição não significativa da dificuldade de atividades de média/alta energia em todos os pacientes (Wraith et al. [35])
--	---	---

F. Pisani et al., 2016: Switch to agalsidase alfa after shortage of agalsidase beta in Fabry disease: a systematic review and meta-analysis of the literature¹¹²

O objetivo dessa revisão sistemática foi avaliar o efeito da troca da terapia com beta-agalsidase pela terapia com alfa-agalsidase. Essa troca ocorreu em grande volume após o ano de 2009, quando houve uma contaminação que interrompeu a produção de beta-agalsidase.

Essa revisão sistemática foi conduzida seguindo metodologia adequada, e incluiu síntese qualitativa e quantitativa dos resultados. A estratégia de busca não está disponível para a avaliação da sua qualidade. As metanálises foram conduzidas de maneira adequada; também foram conduzidas análises de meta-regressão, porém, devido ao pequeno número de estudos, é possível que essas análises não apresentassem poder suficiente.

Como limitações podemos destacar a falta de protocolo, falta de avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e da qualidade da evidência. Além disso, séries de caso não foram incluídas, o que pode representar perda de dados disponíveis na literatura. Outras limitações, inerentes aos estudos incluídos na análise, incluem o pequeno número de pacientes avaliados, curto período de seguimento, heterogeneidade dos pacientes avaliados

É importante realçar que a meta-análise para TFG apresentou uma métrica de heterogeneidade (I^2) dentro da definição de heterogeneidade moderada enquanto a meta-análise para IMVE apresentou uma I^2 dentro da definição de heterogeneidade substancial conforme o recomendado no Capítulo 10 da 6ª versão do *Cochrane Handbook*. Considerando o anterior, existem limitações para considerar que os resultados desse meta-análise são aplicáveis a todos os pacientes de Fabry, os quais possuem uma diversidade de características associadas a prognósticos diferentes.

Foi realizada busca na literatura nas bases de dados Medline (via PubMed), Cochrane, ISI Web of Science e SCOPUS e em resumos de congressos, entre julho de 2009 e setembro de 2015. Foram incluídos estudos que avaliaram a troca de beta-agalsidase por alfa-agalsidase em pacientes com Doença de Fabry de qualquer gênero e idade, publicados como artigos completos ou resumos de congresso, e não foram aplicadas restrições relacionadas a idioma de publicação. Foram excluídos relatos de caso, séries de caso, comentários, editoriais, cartas e opiniões de especialistas. O processo de seleção de estudos foi realizado em duas etapas – primeiramente pela leitura de títulos e resumos e depois por leitura de artigo completo. Esse processo foi realizado por dois revisores independentes, assim como a extração de dados. Os

desfechos de interesse incluíram mortalidade, eventos cardíacos (como arritmia sintomática, necessidade de uso de dispositivos cardiovasculares, infarto), eventos renais (como progressão da doença renal crônica, diminuição da TFG, necessidade de diálise ou transplante renal) e eventos neurológicos (como AVC e AIT), alterações ecocardiográficas e eletrocardiográficas, função renal (como TFG, relação albumina / creatinina), dor, qualidade de vida e eventos adversos.

Foram incluídos 9 estudos na revisão sistemática, totalizando 217 pacientes, e 7 estudos na metanálise. Houve grande variação entre os estudos incluídos em relação a características como tempo de tratamento com beta-agalsidase antes da troca do medicamento (variando de 26,5 a 64,8 meses) e duração do seguimento (variando de 15,1 a 36 meses – apenas três pacientes).

Entre os seis estudos (154 pacientes) que avaliaram a incidência de eventos clínicos, foram reportados oito eventos – uma morte por parada cardíaca, dois casos de AIT, um caso de fibrilação atrial, um caso de doença renal terminal com necessidade de diálise e um paciente com necessidade de dispositivo cardiovascular. Outros dois eventos foram reportados, mas não detalhados.

Todos os estudos incluídos avaliaram alterações renais após a troca do medicamento; não foram reportadas mudanças estatisticamente significativas nos desfechos TFG e relação albumina / creatinina. Metanálise com sete estudos (176 pacientes) avaliando o desfecho TFG mostrou que não houve alteração estatisticamente significativa após a troca de medicamentos (DM -0,52; IC 95% -3,22 a 2,19; p=0,708). Análise de meta-regressão para avaliar a influência do tempo de seguimento na estimativa de efeito não observou efeito significativo. Metanálise com três estudos (59 pacientes) avaliando a relação albumina / creatinina também não observou alterações (DM -7,67; IC 95% -49,66 a 34,31; p=0,721).

Sete estudos (158 pacientes) reportaram dados relacionados a alterações cardíacas após a troca de medicamento. Os dados foram heterogêneos – em relação à espessura do septo ventricular, um estudo observou melhora, um estudo não observou alterações e um estudo apresentou piora após a troca do medicamento. Dois estudos reportaram que não houve alterações eletrocardiográficas. Em relação ao IMVE, dois estudos reportaram melhora e os outros quatro estudos não observaram diferenças após a troca do medicamento. Metanálise com seis estudos (159 pacientes) avaliando o desfecho IMVE reportou redução

significativa após a troca de medicamento (DM $-4,2 \text{ g/m}^2$; IC 95% $-8,66$ a $-0,25$), contudo há importância heterogeneidade, com estudos apresentando resultados muito díspares entre si, sem potencial explicação para os mesmos dados. Análise de meta-regressão para avaliar a influência do tempo de seguimento na estimativa de efeito não observou efeito significativo. Metanálise com três estudos (59 pacientes) observou uma redução significativa na espessura da parede ventricular posterior esquerda (DM -0.69 mm ; IC 95% $-1,02$ a $-0,36$; $P < 0.001$) e na fração de ejeção (DM -3.51% ; IC 95% $-6,55$ a $-0,48$; $P = 0.023$).

Alterações neurológicas foram avaliadas em um estudo, e não foram observadas alterações estatisticamente significativas nos desfechos avaliados.

Quatro estudos avaliaram a severidade da doença com o *Mainz Severity Score Index* (MSSI); dois não observaram diferença, um observou piora e um observou piora em um paciente, melhora em outros três e estabilidade em outros cinco. Quatro estudos avaliaram o desfecho dor; não foi observada alteração nesse desfecho após a troca do medicamento. Um estudo reportou que após a troca de medicamento os pacientes apresentaram ataques de dor com menor frequência, mas apresentaram aumento de dor gastrointestinal. Três estudos reportaram o desfecho qualidade de vida, sem observar modificações após a troca de medicamento. Um estudo reportou que não houve alteração nos sintomas diarreia, zumbido e suor.

Em relação aos níveis plasmáticos de lyso-GL-3, avaliado em quatro estudos, um estudo reportou aumento após a troca de medicamento e os outros três estudos reportaram estabilidade. Os autores ressaltam que no estudo que reportou aumento dos níveis plasmáticos desse biomarcador os pacientes, antes de realizar a troca do medicamento, tiveram a dose de beta-agalsidase reduzida pela metade, o que pode influenciar esse desfecho.

Cinco estudos (121 pacientes) avaliaram a incidência de eventos adversos. Trinta pacientes (24,8%) reportaram pelo menos um evento adverso após a troca da medicação. A incidência de eventos adversos graves, combinada a partir de cinco estudos, foi 0,04 eventos por pessoa-ano (IC 95% 0,01 a 0,19).

Com estes resultados os autores concluem que o tratamento com alfa-agalsidase em pacientes previamente tratados com beta-agalsidase é tolerável e não está relacionado com piora da função renal e cardíaca ou com sintomas de Doença de Fabry em um curto período

de seguimento. Entretanto, os autores ressaltam que esses dados não permitem conclusões da estabilidade clínica dos pacientes em maior período de seguimento.

6. Avaliação de custo-efetividade

6.1. Questão de Pesquisa

Foi realizada avaliação econômica sob a perspectiva do sistema de saúde público do Brasil (SUS – Ministério da Saúde), seguindo as orientações da Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil¹¹⁴.

Para a presente avaliação, a questão de pesquisa foi definida como: “Qual é a custo-efetividade da beta-agalsidase, comparado a cuidado usual, em pacientes com Doença de Fabry?”, onde temos os componentes descritos na Tabela 43.

Tabela 43 Componentes da questão de pesquisa

População	Adultos com Doença de Fabry
Intervenção	Beta-agalsidase
Comparação	Cuidados usuais (sem tratamento específico)
Desfechos	-Razão de custo-utilidade incremental (RCUI), em reais/anos de vida ajustado pela qualidade (AVAQ)
Modelo	Markov, avaliando custo-utilidade (AVAQ)

6.2. Metodologia

Foi realizada avaliação econômica sob a perspectiva do sistema de saúde público do Brasil (SUS – Ministério da Saúde), seguindo as orientações da Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil¹¹⁴.

O modelo utilizado foi adaptado a partir modelo publicado por Rombach e colaboradores¹¹⁵. Esse modelo foi originalmente construído para avaliar a custo-utilidade do tratamento com terapia de reposição enzimática (sem diferenciação entre alfa-agalsidase e beta-agalsidase)

em comparação a cuidado usual, no contexto holandês. A publicação original disponibiliza estrutura do modelo e parâmetros utilizados, que possibilitam sua reprodução. Esse modelo consiste em um Markov com 11 estados transicionais representando sintomas e complicações da Doença de Fabry, e foi também utilizado para avaliação do migalastate pelo NICE em 2017¹¹⁶. A seguir são apresentados os principais aspectos da metodologia utilizada, assim como o racional para seu uso.

6.2.1. Definição da população em estudo

A população de interesse foi de adultos com Doença de Fabry. O caso base foi definido como adulto, com 33 anos, em proporção de 62% de mulheres. Esses dados foram baseados em registro de pacientes com doença de Fabry no Brasil. Assumimos também que 1/3 dos pacientes iniciariam o tratamento em cada um dos seguintes estágios: (a) assintomático, (b) acroparestesia e (c) outros sintomas, sendo realizada essa assunção para captar a diversidade de pacientes nos estágios iniciais da doença, apesar de não haver dados robustos para definição do cenário.¹²⁸ Em relação ao peso, consideramos como 65kgs o peso atribuído a homens e 66,9kgs o peso atribuído a mulheres, de acordo com dados de registro de pacientes com Fabry no Brasil.¹²⁸

Análise de sensibilidade: Realizamos as seguintes análises de sensibilidade:

- Homens e mulheres separadamente
- Idade de início do tratamento: 18 anos e 40 anos
- Por estágio inicial da doença: assintomático, com acroparestesia, com outros sintomas
- Cenário base da publicação original de Rombach et al: 40 anos, assintomáticos, com relação homens e mulheres 1:1

6.2.2. Intervenção proposta no modelo

A intervenção de interesse foi beta-agalsidase, na dose de 1mg/kg a cada duas semanas, adicionando os cuidados usuais da doença (acompanhamento clínico e uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina I-ECA). No cenário base, foi considerado que um paciente

recebia 2 ampolas de 35mg em infusões a cada 2 semanas (26 em um ano). Essa quantidade está em linha com a dose utilizada na estimativa realizada pela CONITEC Relatório nº 384 – “Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na Doença de Fabry”, de dezembro de 2018¹¹⁷. Associado à intervenção, foram considerados cuidados usuais da doença.

Análise de sensibilidade: Na análise de sensibilidade, consideramos a ausência de desperdício de medicamento, no qual um paciente do sexo masculino receberia 1,86 ampolas (65mg) e um paciente do sexo feminino receberia 1,91 ampolas (66,9mg).

6.2.3. Comparadores

O comparador é o tratamento com a ausência de tratamento específico, sendo realizado apenas os cuidados usuais da doença.

6.2.4. Descrição da estrutura do modelo

O modelo adaptado é um modelo de transição de estados de Markov. Todas as análises foram realizadas em Treeage, versão 2020 1.0.

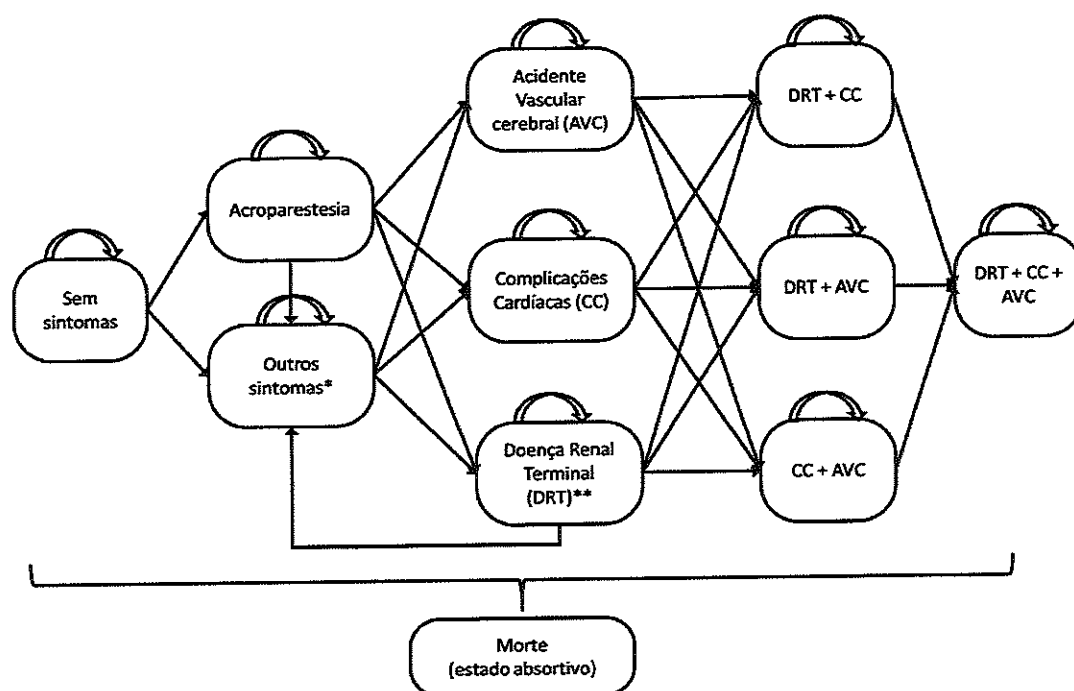
O modelo inclui 11 estados de saúde:

- Assintomático (sem hipertrofia do ventrículo esquerdo - HVE, doença renal, lesões de substância branca ou complicações);
- Acroparestesia (dor neuropática em extremidades);
- Sintomático (sinais e/ou sintomas clínicos de HVE, doença renal crônica - DRC - estágios I-IV, ou lesões de substância branca);
- Doença renal em estágio terminal (DRC estágio V, diálise ou transplante renal);
- Complicações cardíacas (fibrilação atrial, outros distúrbios de ritmo necessitando hospitalização, implantação de marcapasso ou cardioversor desfibrilador implantável

- CDI, congestão cardíaca com necessidade de hospitalização, infarto do miocárdio - IM, intervenção coronária percutânea ou ponte aorto-coronária);
- Acidente cerebrovascular (AVC, diagnosticado por neurologista);
- Doença renal em estágio terminal e complicações cardíacas;
- Doença renal em estágio terminal e acidente cerebrovascular;
- Complicações cardíacas e acidente cerebrovascular;
- Doença renal em estágio terminal, complicações cardíacas e acidente cerebrovascular;
- Morte.

Normalmente, os pacientes progridem do estado assintomático ou com acroparestesias para o estado sintomático; do estado sintomático para um estado com uma complicação; do estado com uma complicação para um estado com duas complicações; e do estado com duas complicações para um estado com três complicações. Pacientes com doença renal em estágio terminal podem retornar ao estágio sintomático após transplante renal. Em todos os estados, os pacientes podem ir a óbito. A duração de cada ciclo do modelo foi de um ano. O modelo está representado graficamente na Figura 6 Estrutura do modelo, e a Tabela 44 sumariza suas principais características.

Figura 6 Estrutura do modelo



* Outros sintomas: Insuficiência renal crônica (estágios I-IV), lesões substância branca, hipertrofia de Ventrículo Esquerdo

** Doença renal terminal: IRC V, com necessidade de diálise, ou indicação de transplante

AVC: acidente vascular cerebral; CC: complicações cardíacas; DRT: doença renal terminal.

Tabela 44 Resumo das definições utilizadas no modelo

Característica	Definição	Considerações / análises de sensibilidade
Tipo de avaliação econômica	Modelo de Markov para análise de custo-utilidade e custo-efetividade	Custo-utilidade para o desfecho principal (R\$/AVAQ) Utilizada correção para meio de ciclo, apesar do modelo original desconsiderar em sua construção.
População	Adultos com Doença de Fabry Caso base: adulto, 33 anos, iniciando tratamento em fase sem sintomas (1/3), com acroparestesia (1/3) e com outros sintomas (1/3). Peso considerado: 65kg (homens) e 66,9kg (mulheres). População combinada considerando relação 38% homens e 62% mulheres	Realizadas análises de sensibilidade considerando: -Homens e mulheres separadamente -Idade de início do tratamento: 18 anos e 40 anos -Por estágio inicial da doença: assintomático, com acroparestesia, com outros sintomas -Cenário base da publicação original de Rombach et al: 40 anos, assintomáticos, com relação homens e mulheres 1:1

Intervenção	Beta-agalsidase (tecnologia em avaliação), na dose de 1mg/kg, correspondendo a 2 ampolas por infusão.	Foi realizada análise de sensibilidade considerando 1,86 ampolas para homens e 1,91 ampolas para mulheres
Comparadores	Cuidado usual	Acompanhamento clínico e I-ECA.
Cálculo das estimativas	Modelo realizado em Treeage pro 2020	Em linha com o modelo original
Parâmetros considerados no modelo	Custos da intervenção, custos do acompanhamento da doença, probabilidades de transição no modelo (de acordo com sexo), utilidade dos estados transicionais.	Utilidades e probabilidades de transição (exceto para transplante renal) de acordo com modelo original. Parâmetros de custo: SUS
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (70 anos)	Em linha com o modelo original
Duração do ciclo	Um ano	Em linha com o modelo original
Perspectiva de custos	Sistema Único de Saúde (pagador)	Modelo original também considerava custos na perspectiva da sociedade; não considerados uma vez que a perspectiva de interesse para análise da CONITEC é a perspectiva de custos do SUS.
Taxa de desconto	5%	Realizadas análises de sensibilidade com as taxas de desconto apresentadas para o modelo inicial: 4% para custos e 1,5% para utilidade, e sem taxa de desconto.
Resultados	R\$/AVAQ (anos de vida ajustados à qualidade de vida)	
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade univariada.	Parâmetros de utilidade de acordo com modelo original. Parâmetros de custo (exceto custo da intervenção), considerando incremento de 100% e redução de 50%. Demais análises descritas acima (população, intervenção e taxa de desconto) Diferenças em população e intervenções como descritas acima. Análise de sensibilidade probabilística não realizada, uma vez que modelo original apresentava probabilidade

		de transição de forma absoluta e não relativa, limitando sua utilização.
--	--	--

6.2.5. Parâmetros do Modelo

Na análise original, os parâmetros do modelo foram obtidos a partir de estudos de coorte conduzidos na Holanda¹¹⁵. Na ausência de parâmetros mais adequados, mantivemos os mesmos parâmetros para efetividade, história natural da doença, utilidade e uso de recursos. Adicionamos dados da literatura para ganho de utilidade em relação a redução de sintomas com TRE. Obtivemos dados nacionais para os parâmetros de custos.

a. Parâmetros demográficos

No caso base foram utilizados os parâmetros demográficos utilizados na análise original de Rombach et. al¹¹⁵. Análises de sensibilidade foram conduzidas com dados de registros de pacientes nacionais.¹²⁸ Os dados estão apresentados na Tabela 45.

Tabela 45 Parâmetros demográficos do modelo

Item	Descrição	Caso Base	Análise de sensibilidade
Idade ao diagnóstico	Idade considerada para o caso base (início do modelo)	33 anos	18 anos
Sexo	Proporção de homens e de mulheres no caso base	62% homens e 38% mulheres	Homens e mulheres independentemente
Fase da doença ao diagnóstico	Estado transicional no qual os pacientes iniciam no modelo.	Probabilidade de 1/3 de início em cada uma das seguintes fases: assintomático, acroparestesia e outros sintomas	Análises independentes para cada uma das seguintes fases: assintomático, acroparestesia e outros sintomas
Peso	Peso dos pacientes	Homens: 65 kg Mulheres: 66,9 kg	--

b. Parâmetros de efetividade

As probabilidades de transição foram obtidas a partir do modelo proposto por Rombach et. al, derivadas a partir da coorte de pacientes holandeses acompanhados no Amsterdam Medical center¹¹⁵. Os parâmetros são apresentados separadamente para homens e para mulheres na Tabela 46 e Tabela 47 respectivamente.

Tabela 46 Probabilidades de transição anual em pacientes homens com e sem terapia de reposição enzimática com beta-agalsidase

Transição	Probabilidade sem beta-agalsidase		Probabilidade com beta-agalsidase	
	Estimativa	IC 95%	Estimativa	IC 95%
Sem sintomas → Acroparestesia	0,0830	0,0027-0,2852	0,0830	0,0035-0,2642
Acroparestesia → Sintomas	0,0711	0,0019-0,2354	0,0711	0,0020-0,2409
Acroparestesia → Morte	Mortalidade pop. geral	---	Mortalidade pop. geral	---
Sem sintomas → Sintomas	0,0391	0,0008-0,1432	0,0391	0,0008-0,1432
Sintomas → DRT	0,0020	0,0000-0,0076	0,0017	0,0000-0,0059
Sintomas → CC	0,0097	0,0003-0,0354	0,0085	0,0002-0,0324
Sintomas → AVC	0,0034	0,0001-0,0127	0,0029	0,0001-0,0108
Sintomas → Morte *	0,006	0,0000-0,0021	0,0006	0,0000-0,0022
DRT → CC	0,0133	0,0004-0,0462	0,0086	0,0002-0,0316
DRT → AVC	0,0098	0,0002-0,0344	0,0063	0,0002-0,0260
DRT → Morte	0,0169	0,0004-0,0648	0,0109	0,0003-0,0425
CC → DRT	0,0077	0,0003-0,0316	0,0050	0,0001-0,0186
CC → AVC	0,0118	0,0006-0,0526	0,0077	0,0002-0,0285
CC → Morte	0,0206	0,0008-0,0706	0,0134	0,0003-0,0519
AVC → DRT	0,0070	0,0002-0,0266	0,0045	0,0001-0,0168
AVC → CC	0,0146	0,0003-0,0620	0,0094	0,0002-0,0321
AVC → Morte	0,0186	0,0005-0,0655	0,0120	0,0003-0,0397
2 complicações → 3 complicações	0,1379	0,0167-0,3565	0,1379	0,0216-0,3506
2 complicações → morte	0,4068	0,1438-0,7065	0,4068	0,1512-0,7009
3 complicações → morte	0,4068	0,1228-0,6943	0,4068	0,1327-0,6961

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; DRT: doença renal terminal; CC: complicações cardíacas; AVC: acidente vascular cerebral.

* No caso da transição de sintomas para morte, de 0,06% ao ano, utilizada a maior probabilidade de mortalidade entre esta e a probabilidade de mortalidade geral.

O paciente em doença renal terminal possui, no modelo, possibilidade de seguir com transplante renal, ou permanecer em diálise. Consideramos que apenas pacientes com DRT, sem outras complicações (AVC ou complicações cardíacas eram elegíveis). De acordo com o Registro Brasileiro de Transplantes de 2018, em 2017 a necessidade estimada de transplantes

renais era de 12.460, enquanto o número de transplantes realizados foi de 5.923 (47,5%). Assim, consideramos como 47,5% a probabilidade de transplante renal na população de Fabry, sem outras comorbidades.

Tabela 47 Probabilidades de transição anual em pacientes mulheres com e sem terapia de reposição enzimática com beta-agalsidase

Transição	Probabilidade sem beta-agalsidase		Probabilidade com beta-agalsidase	
	Estimativa	IC 95%	Estimativa	IC 95%
Sem sintomas → Acroparestesia	0,0472	0,0008-0,1662	0,0472	0,0012-0,1620
Acroparestesia → Sintomas	0,1018	0,0025-0,3781	0,1018	0,0028-0,3216
Acroparestesia → Morte	Mortalidade pop. geral	--	Mortalidade pop. geral	--
Sem sintomas → Sintomas	0,0391	0,0009-0,1341	0,0391	0,0009-0,1251
Sintomas → DRT	0,0018	0,0000-0,0072	0,0016	0,0000-0,0065
Sintomas → CC	0,0071	0,0001-0,0275	0,0062	0,0002-0,0268
Sintomas → AVC	0,0027	0,0001-0,0097	0,0024	0,0001-0,0093
Sintomas → Morte	Mortalidade pop. geral	--	Mortalidade pop. geral	--
DRT → CC	0,0133	0,0004-0,0462	0,0086	0,0002-0,0316
DRT → AVC	0,0098	0,0002-0,0344	0,0063	0,0002-0,0260
DRT → Morte	0,0169	0,0004-0,0648	0,0109	0,0003-0,0425
CC → DRT	0,0077	0,0003-0,0316	0,0050	0,0001-0,0186
CC → AVC	0,0118	0,0006-0,0526	0,0077	0,0002-0,0285
CC → Morte	0,0206	0,0008-0,0706	0,0134	0,0003-0,0519
AVC → DRT	0,0070	0,0002-0,0266	0,0045	0,0001-0,0168
AVC → CC	0,0146	0,0003-0,0620	0,0094	0,0002-0,0321
AVC → Morte	0,0186	0,0005-0,0655	0,0120	0,0003-0,0397
2 complicações → 3 complicações	0,1379	0,0167-0,3565	0,1379	0,0216-0,3506
2 complicações → morte	0,4068	0,1438-0,7065	0,4068	0,1512-0,7009
3 complicações → morte	0,4068	0,1228-0,6943	0,4068	0,1327-0,6961

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; DRT: doença renal terminal; CC: complicações cardíacas; AVC: acidente vascular cerebral.

c. Parâmetros de utilidade

Os parâmetros de utilidade para os estados transicionais foram obtidos a partir do modelo proposto por Rombach et. al, derivadas a partir da coorte de pacientes holandeses acompanhados no Amsterdam Medical center. O parâmetro de ganho de utilidade em vigência de terapia de reposição enzimática foi obtido a partir da publicação de Hoffmann et al, no qual estima em 0,66 a utilidade sem TRE e 0,74 a utilidade com TRE em função de dor. Esse ganho adicional de 0,08 utilidade foi atribuído nos pacientes com acroparestesia, outros sintomas ou complicações, não sendo atribuído na população assintomática. Essa referência e análise foi considerado como análise de sensibilidade no estudo de Rombach 2013, contudo atribuindo ganho superior (utilidade de 0,1), e em todos os estados.

Tabela 48 Parâmetros de utilidade de acordo com estados transicionais

Estado	Utilidade		Fonte
	Estimativa	IC 95%	
Sem sintomas	0,874	0,804-0,934	Rombach 2013
Acroparestesia / Sintomático	0,762	0,699-0,822	Rombach 2013
Uma complicação	0,744	0,658-0,821	Rombach 2013
Múltiplas complicações	0,584	0,378-0,790	Rombach 2013
Melhora de dor em vigência de TRE	+0,08	Análise de sensibilidade considerando 0 a 0,1	Hoffmann 2005

IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

d. Parâmetros de custos - Intervenção

Entre as fontes de pesquisa encontram-se o banco de preços em saúde, busca por contratos do Departamento de Logística do Ministério da Saúde e o Painel de Preços do governo federal, buscas no SIGTAP e SIA/SUS.

Na Tabela 49 apresentamos os parâmetros de custos relacionados à intervenção.

Tabela 49 Parâmetros para os custos das intervenções

Item	Descrição	Parâmetro	Análise de sensibilidade
Beta-agalsidase	Tratamento anual, consistindo em 26 infusões (2 ampolas de 35mg por infusão) e procedimento de infusão	R\$ 378.361,06	Homens: R\$351.876,97 (1,86 ampolas / infusão) Mulheres: R\$361.335,59 (1,91 ampolas / infusão)

A intervenção consistia na aplicação de Beta-agalsidase, na dose de 1mg/kg. O valor por ampola foi fornecido pelo fabricante, consistindo em R\$ 7.275,86, por cada ampola, em cenário considerando a efetivação de pedido de isenção tributária via Convenio 87. Em relação ao valor da infusão utilizamos parâmetro da tabela de procedimentos SIA/SUS, sendo utilizado o procedimento “Administração de medicamentos na atenção especializada” (código 03.01.10.001-2), com o valor de R\$ 0,63 por infusão. Esses componentes de custos estão descritos na Tabela 50, assim como suas respectivas fontes.

Tabela 50 Componentes e fontes dos custos de intervenção

Item	Valor	Fonte
Beta-agalsidase 35mg – 1 ampola	R\$ 7.275,86	Fornecido pelo fabricante, considerando valor com isenção tributária
Administração de medicamentos na atenção especializada	R\$ 0,63	SIA/SUS – Procedimento código 03.01.10.001-2

e. Parâmetros de custos – Acompanhamento

Os custos totais do acompanhamento do paciente com Fabry, de acordo com estado transicional, estão apresentados na Tabela 51. Nesses custos não estão contabilizados custos de diálise, ou custos de eventos não recorrentes (transplante renal, AVC e custos de fim de vida). Para análise de sensibilidade consideramos uma variação de 50% acima ou abaixo do parâmetro estimado.

Tabela 51 Custos relacionados ao acompanhamento clínico-ambulatorial de pacientes com Doença de Fabry, de acordo com o estado transicional

Estado transicional	Parâmetro	Análise de sensibilidade
Sem sintomas	R\$ 340,60	R\$ 170,30 a R\$ 510,90
Acroparestesia / Sintomático	R\$ 851,99	R\$ 456,00 a R\$ 1277,99
Uma complicação	R\$ 5547,22	R\$ 2773,61 a R\$ 8320,83
Múltiplas complicações	R\$ 5021,63	R\$ 2510,82 a R\$ 7532,45

Esses custos são compostos por:

- Custos de acompanhamento ambulatorial (Tabela 52 e Tabela 53)
- Custo de atenção especializada (Tabela 54)

Para o acompanhamento ambulatorial, utilizamos as estimativas de consumo de recursos (consultas clínicas e atendimentos fisioterápicos) descritas no modelo original. Desconsideramos consultas com serviço social, psiquiatra ou psicólogos uma vez que o acesso a esses serviços no nosso meio provavelmente é inferior. Adicionamos, ao acompanhamento clínico, o custo com inibidores da ECA, comumente utilizados nos pacientes com Doença de Fabry. Os custos do acompanhamento clínico estão apresentados na Tabela 52 e Tabela 53.

Tabela 52 Componentes e fontes dos custos de acompanhamento ambulatorial

Item	Descrição	Valor	Fonte
I-ECA	Valor anual, considerando dose de 10mg de Enalapril, 2x/dia	R\$ 10,84	BPS (média ponderada)
Consulta clínica	Por atendimento	R\$ 10,00	SIGTAP (Consulta médica em atenção especializada - 03.01.01.007-2)
Consulta fisioterapia	Por atendimento	R\$ 4,67	SIGTAP (atendimento fisioterapêutico nas alterações motoras, ambulatorial - 03.02.05.002-7)

Tabela 53 Custos relacionados ao acompanhamento clínico-ambulatorial de pacientes com Doença de Fabry, de acordo com o estado transicional

Estado transicional	Componentes	Valor
Sem sintomas	2,1 consultas clínicas/ano 5,4 atendimentos fisioterapia/ano I-ECA	R\$ 57,06
Acroparestesia / Sintomático	3,5 consultas clínicas/ano 5,6 atendimentos fisioterapia/ano I-ECA	R\$ 71,99
Uma complicação	3,7 consultas clínicas/ano 18,5 atendimentos fisioterapia/ano I-ECA	R\$ 134,24
Múltiplas complicações	4,8 consultas clínicas/ano 8,8 atendimentos fisioterapia/ano I-ECA	R\$ 99,94

As estimativas da quantidade de consultas clínicas e fisioterápicas foram realizadas de acordo com modelo original.

O modelo original apresenta custos coletados dentro do modelo de atenção no “*Academic Medical Center in Amsterdam*”. É apresentado o custo, em euros, para cada grupo de pacientes (*inpatient hospital / dia*), que variou de 596 a 1036 euros (mediana 816). Com base nesses parâmetros e no valor total, foi estimado o número de diárias médias.

O custo da diária de internação, para média e alta complexidade, para o contexto brasileiro, foi obtido a partir do SIH/SUS, considerando a média do valor dos últimos 5 anos (2015 a 2019). O valor obtido para a diária de internação de média complexidade foi R\$ 173,95 e para a internação de alta complexidade foi R\$ 955,26.

Com esses parâmetros, foi possível estimar o custo de internações, apresentado na Tabela 54.

Tabela 54 Custos com atenção especializada

Paciente	Descrição	Valor
Paciente assintomático	1,63 diárias hospitalares	R\$ 283,54
Paciente sintomático / acroparestesia	3,88 diárias hospitalares 0,11 diárias UTI	R\$ 780,00
Paciente com complicação única	3,77 diárias hospitalares 4,98 diárias UTI	R\$ 5412,98
Paciente com múltiplas complicações	7,92 diárias hospitalares 3,73 diárias UTI	R\$ 4921,69

f. Parâmetros de custos – outros custos

Os demais custos utilizados no modelo são apresentados na Tabela 55.

Tabela 55 Demais custos do modelo

Item	Parâmetro	Análise de sensibilidade
Custo anual de diálise*	R\$ 30.295,00	R\$15.147,50 a R\$60.590,00
Custo de AVC (evento)	R\$ 1.404,23	R\$702,12 a R\$2.808,46
Custo de óbito (cuidados de fim de vida)	R\$ 1.422,96	R\$711,48 a R\$2.845,92
Custo transplante (evento)**	R\$ 27.622,67	R\$13.811,34 a R\$55.245,34

* 03.05.01.010-7 (hemodiálise): R\$ 194,20 por sessão, 3 sessões por semana. ** Com doador falecido.

O custo anual de diálise foi obtido considerando o valor de hemodiálise do SIGTAP (03.05.01.010-7) e a frequência de 3 sessões por semana. O custo de AVC e de transplante também foram obtidos diretamente do SIGTAP (custo médio internação do AVC e do receptor de transplante renal). Para estimar o custo de óbito, foram obtidos os valores relacionados a possíveis motivos de internações para um paciente apresentando complicações de Fabry, e realizada a mediana desse grupo de valores (Tabela 56).

Tabela 56 Custos relacionados a internações por complicações, utilizados para estimar o custo de óbito

Motivo de internação	Valor médio internação (2019)
0303040149 Tratamento de acidente vascular cerebral - AVC (isquêmico ou hemorrágico agudo)	R\$ 1.404,23
0303060034 Tratamento de cardiopatia hipertrófica	R\$ 1.441,72
0303060239 Tratamento de miocardiopatias	R\$ 1.276,61
0303060026 Tratamento de arritmias	R\$ 880,52
0303060042 Tratamento de cardiopatia isquêmica crônica	R\$ 969,87
0305010174 Tratamento de intercorrência em paciente renal crônico sob tratamento dialítico	R\$ 1.949,59
0305020056 Tratamento de insuficiência renal crônica	R\$ 1.949,59
0305020048 Tratamento de insuficiência renal aguda	R\$ 1.974,36
Mediana dos valores de complicações	R\$ 1.422,96

6.2.6. Modificações em relação ao modelo original

A tentativa foi de se manter a estrutura do modelo semelhante à estrutura do modelo original. A programação foi feita em Treeage Pro, assim como o modelo original, utilizando a estrutura apresentada no mesmo, representada na figura 6. Foi utilizada a versão mais recente do Treeage Pro (2020 v1.0).

Na ausência de dados mais adequados da literatura, utilizou-se as probabilidades de eventos e as utilidades utilizadas no modelo original. Apenas foi modificada a probabilidade de transplante renal, por considerarmos essa uma variável contexto-específica, sendo dependente de oferta e demanda de órgãos local. Modificamos também as tábuas de mortalidade para tábuas correspondentes à mortalidade nacional, conforme IBGE.

Em relação aos custos, mantiveram-se os mesmos parâmetros para acompanhamento ambulatorial e atenção especializada, apenas utilizando-se de valores nacionais. Além disso, acrescentaram-se custos relativos a: uso de I-ECA, infusão da TRE e custos de fim de vida.

Em relação a utilidade, consideramos como parte do cenário base o ganho de utilidade devido a redução de dor, conforme Hoffmann et al. No modelo original essa constava de análise de sensibilidade. Optamos por considerar como parte da análise principal para melhor representar o ganho em qualidade de vida dos pacientes, utilizando valores mais conservadores do que o modelo original (desconsiderando ganho em pacientes assintomáticos, e utilizando 0,08 em vez de 0,1 como ganho de utilidade)

Alteramos a taxa de desconto para 5%, dentro do intervalo sugerido pela diretriz nacional, aplicando igualmente a custos e a efetividade (no modelo original foi utilizada taxa de desconto de 4% para custos e de 1,5% para efetividade, o que impacta em resultados mais favoráveis para a intervenção). Salientamos que 5% atualmente pode não representar o adequado para o cenário econômico atual, de diminuição de taxas de juros reais e potencial redução da taxa de desconto social, contudo mantemos 5% para manter padronização. Além disso utilizamos correção para metade de ciclo, conforme sugerido nas diretrizes da REBRATS.

6.2.7. Análises de sensibilidade

Realizamos análise de sensibilidade univariada, conforme descrito abaixo.

a. Determinística

Realizamos as seguintes análises de sensibilidade univariada:

- Sexo masculino
- Sexo feminino
- Idade de início: 18 anos
- Início em fase assintomática
- Início em fase com acroparestesia
- Início em fase com outros sintomas
- Consumo de TRE: Homens 1,86 ampolas / infusão; mulheres 1,91 ampolas / infusão
- Taxa de desconto: 0%
- Taxa de desconto: conforme modelo original (4% para custos e 1,5% para efetividade)
- Diferentes parâmetros de utilidade (conforme Tabela 48)
- Diferentes parâmetros de custos (conforme Tabela 51 e Tabela 55)

Análise de sensibilidade probabilística não realizada, uma vez que modelo original apresentava probabilidades de transição de forma absoluta e não relativa, limitando sua utilização, levando a inconsistências no modelo.

6.3. Resultados principais

Na Tabela 57 apresentamos o resultado de custo-utilidade para o caso base. Nesse cenário consideramos taxa de desconto de 5%, idade ao início do ciclo de 33 anos, e 38% de homens. Um terço dos pacientes iniciando em cada uma das seguintes fases da doença: assintomático, com acroparestesia e com outros sintomas.

O tratamento representou um ganho de 1,43 AVAQ. O custo incremental ao longo da vida com a terapia com beta-agalsidase foi estimado em aproximadamente R\$ 6,7 milhões. O custo incremental para o ganho um ano de vida ajustado para qualidade é R\$ 4,7 milhões.

Tabela 57 Resultados da análise de custo-utilidade para o cenário base.

Análise	Intervenção	Custos	Efetividade	RCEI
Custo-utilidade	Sem beta-agalsidase	R\$ 23.315	13,54 AVAQ	R\$ 4.699.570 / AVAQ
	Com beta-agalsidase	R\$ 6.729.478	14,96 AVAQ	

6.4. Resultados: análise de sensibilidade determinística

Na Tabela 58 e na figura 7 e 8 apresentamos os resultados das principais análises de sensibilidade determinísticas realizadas, tendo por base alterações no cenário base.

A razão de custo utilidade incremental foi inferior em pacientes homens e em pacientes mais jovens. Um combinado de pacientes em fases mistas iniciais (assintomáticos, acroparestesia e com outros sintomas) resultou em uma RCUI inferior ao cenário base. Variáveis relacionadas a custos pouco impactaram nos resultados finais. O modelo foi mais sensível à taxa global de desconto aplicada.

Tabela 58 Resultados da análise de custo-utilidade nas análises de sensibilidade determinística.

Cenário	Intervenção	Custos	Efetividade	RCEI
Homens (40 anos)	Sem beta-agalsidase	23.462	13,12 AVAQ	4.572.351 / AVAQ
	Com beta-agalsidase	6.547.123	14,54 AVAQ	
Mulheres (40 anos)	Sem beta-agalsidase	22.768	13,79 AVAQ	4.777.519 / AVAQ
	Com beta-agalsidase	6.841.243	15,22 AVAQ	
Cenário base – 18 anos	Sem beta-agalsidase	24.122	14,14 AVAQ	4.627.240 / AVAQ
	Com beta-agalsidase	7.041.106	15,65 AVAQ	
Pacientes assintomáticos	Sem beta-agalsidase	18.014	14,18 AVAQ	6.606.888 / AVAQ
	Com beta-agalsidase	6.766.305	15,20 AVAQ	
Pacientes com acroparestesia	Sem beta-agalsidase	22.991	13,37 AVAQ	4.270.559 / AVAQ
	Com beta-agalsidase	6.750.347	14,94 AVAQ	
Pacientes sintomáticos	Sem beta-agalsidase	28.091	13,05 AVAQ	3.944.216 / AVAQ
	Com beta-agalsidase	6.671.781	14,74 AVAQ	
Caso-base Rombach et al 2013	Sem beta-agalsidase	R\$ 17.214	13,55 AVAQ	6.678.468 / AVAQ
	Com beta-agalsidase	R\$ 6.459.663	14,52 AVAQ	
Sem desperdício de dose de TRE**	Sem beta-agalsidase	R\$23.032	13,54 QALY	R\$ 4.444.666 / AVAQ
	Com beta-agalsidase	R\$ 6.365.721	14,96 QALY	
Taxa de descondo 0%	Sem beta-agalsidase	R\$ 83.199	36,16 AVAQ	R\$ 4.666.472 / AVAQ
	Com beta-agalsidase	R\$ 18.643.638	41,22 AVAQ	
Desconto 4% custos e 1,5%	Sem beta-agalsidase	R\$ 28.145	25,15 AVAQ	R\$ 2.466.588 / AVAQ
	Com beta-agalsidase	R\$ 7.862.513	28,33 AVAQ	

efetividade (Rombach 2013)				
Utilidade incremental com TRE = 0	Sem beta-agalsidase	R\$23.032	13,54 QALY	R\$ 36.775.443 / QALY
	Com beta-agalsidase	R\$ 6.729.478	13,72 QALY	
Utilidade incremental com TER = 0,1	Sem beta-agalsidase	R\$23.032	13,54 QALY	R\$ 3.858.266,20 / QALY
	Com beta-agalsidase	R\$ 6.729.478	15,27 QALY	

* 1/3 da população iniciando nas fases assintomáticas, com acroparesia e com outros sintomas

** Homens: 1,86 ampolas / infusão; mulheres: 1,91 ampolas / infusão

Figura 7 Análise determinística – parâmetros de custos

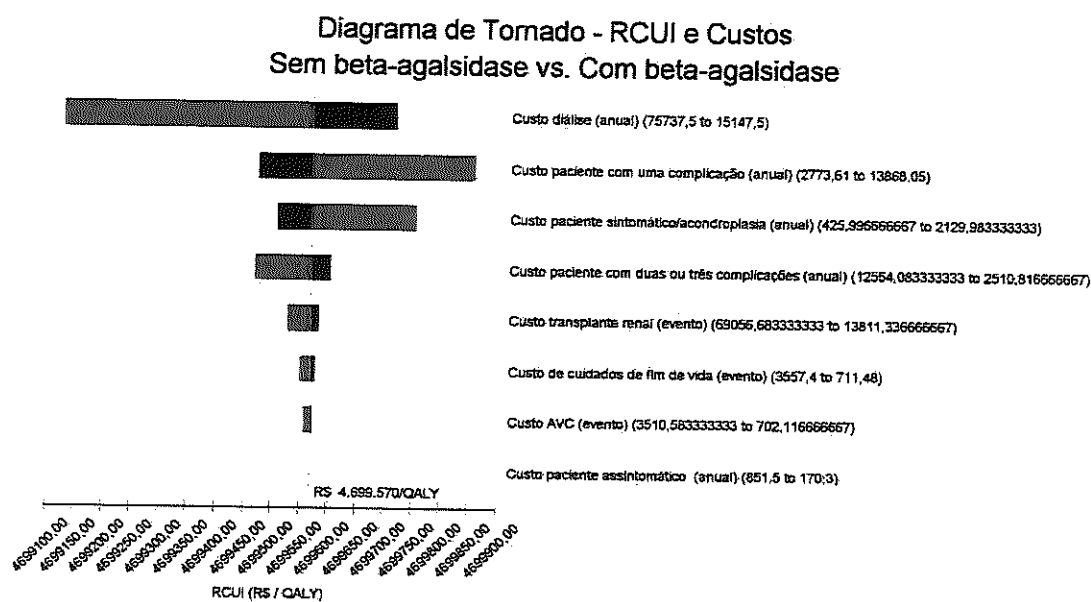
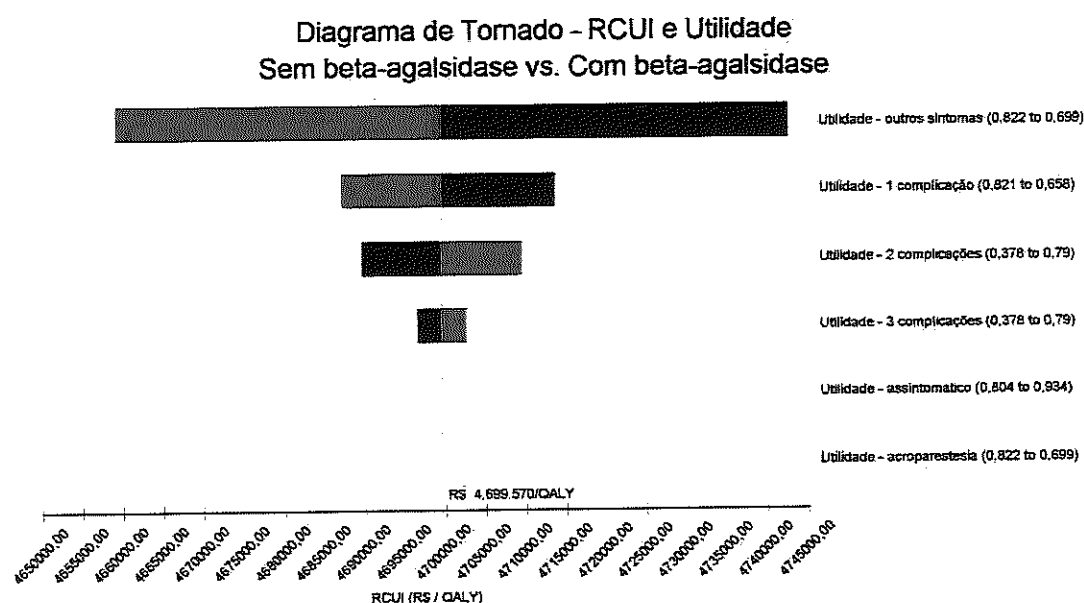


Figura 8 Análise determinística – parâmetros de utilidade



Cabe ressaltar que as doenças raras têm demandado atenção de pesquisadores e tomadores de decisão, no sentido de verificar se estas devem ganhar um status diferenciado em relação às demais doenças, principalmente no que se refere à avaliação econômica de tecnologias em saúde.¹¹⁸ Em alguns cenários de doenças raras, a severidade substancial da doença ou a ausência de alternativas viáveis de tratamento podem compensar a incapacidade de um tratamento atender aos limites tradicionais de custo-efetividade. Embora as taxas de custo-efetividade associadas aos produtos órfãos sejam geralmente mais altas do que as dos medicamentos que tratam condições mais comuns, isso não significa que as terapias órfãs não possam ser acessíveis.¹¹⁹

É cada vez mais reconhecido que os ATSs precisam ser mais holísticos nos processos de avaliação e avaliação e entender os aspectos éticos mais amplos para determinar o valor dos tratamentos para doenças raras. Critérios de valor adicionais, como equidade de acesso e justiça, também são frequentemente usados na avaliação de novas terapias para indicações de doenças raras.^{126,127}

7. Análise do Impacto Orçamentário

7.1. Contexto e questão de pesquisa

A avaliação do impacto orçamentário (AIO) pode ser definida como a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde, dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos. Esse tipo de estudo é relevante para o planejamento orçamentário quando da incorporação de uma nova tecnologia no sistema de saúde. Para tanto, integra os seguintes elementos:

- O gasto atual com uma dada condição de saúde;
- A fração de indivíduos elegível para a nova intervenção;
- Os custos diretos da nova intervenção;
- Potenciais economias associadas ao uso da intervenção;
- O grau de inserção (velocidade de adoção) da mesma após sua incorporação.

Nessa análise tentamos estimar as consequências financeiras na saúde pública, com a inclusão da beta-agalsidase na primeira linha de tratamento de Doença de Fabry. Assim, nos propomos a responder à seguinte pergunta: **"Qual é o impacto orçamentário no SUS com a incorporação da beta-agalsidase para Doença de Fabry?"**

7.2. Metodologia

Foi realizada avaliação econômica sob a perspectiva do sistema de saúde público do Brasil (SUS – Ministério da Saúde), seguindo as orientações da Diretriz metodológica para avaliação de impacto orçamentário no Brasil¹²⁰.

Utilizamos a perspectiva do SUS em abrangência nacional para estimar os custos médicos diretos da incorporação da beta-agalsidase como primeira linha do tratamento de adultos com Doença de Fabry, entre os anos de 2021 e 2025. Consideramos como economia o

dinheiro atualmente dispendido com judicialização, de forma a considerar o custo da oportunidade para o sistema.

7.2.1. Descrição do modelo

O modelo baseia-se na comparação do cenário atual (de referência), no qual a beta-agalsidase não está incorporada no SUS (com acesso apenas mediante via judicial), com um cenário alternativo, no qual há incorporação da beta-agalsidase. Nesses dois cenários a população alvo para comparação é a mesma, contudo há variabilidade nos custos das tecnologias envolvidas. Digno de nota:

- Foram considerados os custos provenientes de judicialização em todos os níveis do SUS (federal, estadual e municipal). Num cenário alternativo, consideraram-se exclusivamente os custos de judicialização a nível federal.
- Não estamos considerando pacientes com o uso da alfa-agalsidase na modelagem. Entendemos que não há diretrizes para switch terapêutico.
- A metodologia do modelo se manteve em linha com avaliação prévia realizada pela CONITEC, conforme Relatório nº 384 – “Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na Doença de Fabry”, de dezembro de 2018¹¹⁷.

O escopo do presente estudo de impacto orçamentário e os principais pressupostos adotados na sua realização são apresentados na Tabela 59.

Tabela 59 Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação de beta-agalsidase

Definição ou Pressuposto	Descrição	Comentários
Perspectiva da análise	SUS, abrangência nacional	Considerando que pacientes da saúde suplementar estejam integralmente custeados pelo SUS.
Custos incluídos	Custos diretos com a TRE e infusões, de acordo com estimativas obtidas da avaliação de custo-efetividade.	Não foram consideradas economias de eventos em saúde com o uso da beta-agalsidase.

	Economia de custos advindos de judicialização a nível federal	Não foram consideradas economia de custos advindo de níveis estaduais e municipais por indisponibilidade de dados
Horizonte temporal	5 anos	Projeções para os anos de 2021 a 2025, relatadas ano a ano
Comparadores	Cenário atual: custos dispendidos com judicialização a nível federal Cenário alternativo: custos com alfa-agalsidase	—
População-alvo	Pacientes adultos, com Doença de Fabry, em uso de beta-agalsidase (seja por via judicial, ou por outros meios), ou virgens de tratamento	Não estamos considerando pacientes com o uso da alfa-agalsidase como alvo para o tratamento. Entendemos que não há diretrizes para <i>switch</i> terapêutico
Métodos para calcular o impacto orçamentário	Planilha eletrônica para cálculos (Microsoft Excel)	—
Fontes de informações	Bases de dados e relatórios disponíveis publicamente. Dados publicados na literatura científica	Fontes de informações para cada parâmetro descritas na seção específica dos parâmetros. Para parâmetros populacionais, relatório prévio da CONITEC consistiu a principal fonte de informação.
Apresentação de resultados	Impacto orçamentário apresentado em valor absoluto no SUS, para cada ano e para o combinado dos 5 anos pós-incorporação.	Utilizado valor monetário corrente, sem aplicação de taxa de desconto ou de correção por inflação.
Análises de sensibilidade	Análise de sensibilidade considerando resultados da análise determinística de custo-minimização	—

7.2.2. Parâmetros do modelo

a. População-alvo

Em relação à população-alvo, nos baseamos na população estimada pela CONITEC em seu relatório nº 384, de dezembro de 2018.

No relatório, está descrito:

“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. O número de nascidos vivos por ano foi extraído do site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 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. De forma conservadora, optou-se por se desconsiderar a morte de pacientes por falta de dados na literatura.”

Assim, utilizamos os dados apresentados para fornecer projeções populacionais para o uso de beta-agalsidase no SUS. Consideramos que de 2017 a 2020 a proporção de pacientes sem tratamento, em tratamento com alfa-agalsidase e com beta-agalsidase estariam constantes (Tabela 60). Assumimos que todos os novos pacientes passarão a receber beta-agalsidase, enquanto os já em uso de alfa-agalsidase não seriam elegíveis. A projeção populacional para o período alvo da avaliação do impacto está apresentada na Tabela 61.

Tabela 60 Estimativa atual de casos de Doença de Fabry, e status de tratamento

Ano	Casos prevalentes	Casos novos	Casos totais	Pacientes em uso de alfa-agalsidase	Pacientes em uso de beta-agalsidase	Pacientes aguardando tratamento
2017	--	--	853	333 (39%)	340 (39,9%)	180 (21,1%)
2018	853	22	875	341	349	185
2019	875	21,9	897	350	358	189
2020	897	21,8	919	359	367	194

Tabela 61 Projeção de pacientes candidatos ao uso de beta-agalsidase (taxa de adoção: 100%)

Ano	Casos prevalentes	Casos novos	Casos totais	Pacientes em uso de alfa-agalsidase	Pacientes em uso ou candidatos a beta-agalsidase
2021	919	21,7	940	359	582
2022	940	21,5	962	359	603
2023	962	21,4	983	359	625
2024	983	21,2	1004	359	646
2025	1004	21,0	1025	359	667

b. Custos com as intervenções

Em linha com a análise prévia realizada pela CONITEC, utilizamos estimativa de 2 ampolas por paciente, estimativa também utilizada no modelo de custo-utilidade descrito na seção anterior. Os custos são apresentados na Tabela 62.

Tabela 62 Parâmetros de custos para a intervenção

Item	Valor	Fonte
Beta-agalsidase 35mg – 1 ampola	R\$ 7.275,86	Fornecido pelo fabricante, considerando valor com isenção tributária
Administração de medicamentos na atenção especializada	R\$ 0,63	SIA/SUS – Procedimento código 03.01.10.001-2
Tratamento anual com beta-agalsidase	R\$ 378.361,06	Tratamento anual, consistindo em 26 infusões (2 ampolas de 35mg por infusão) e procedimento de infusão

c. Custos com a judicialização

De acordo com o Instituto Vidas Raras, de 853 pacientes, 340 (39,9%) estavam recebendo beta-agalsidase. Consideramos que todos esses pacientes estariam judicializados; eventuais pacientes utilizando o medicamento por outros meios poderiam ser compensados por pacientes que não estariam registrados junto ao Instituto Vidas Raras. Consideramos que essa proporção de pacientes se manteria ao longo do tempo, não aumentando volume proporcional de judicialização.

De acordo com matéria do jornal Folha de São Paulo, “Reforma cria trava para liberação de remédio no SUS via decisão judicial”, de 12 de abril de 2019 (disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/mercado/2019/04/reforma-cria-trava-para-liberacao-de-remedio-no-sus-via-decisao-judicial.shtml>), o custo em 2018 com a judicialização da beta-agalsidase, a nível federal, foi de R\$ 50,3 milhões. Consideramos que o custo de cada ampola de 35mg em 2018 foi de R\$ 8.873,00, com base em compra centralizada de 7272 ampolas em março de 2019 (00024/2019). Assim, o custo anual de com o medicamento para um paciente seria de R\$ 461.396 (2 ampolas a cada 2 semanas), podendo ser tratados 109 pacientes com 50,3 milhões, ou seja, 31,3% dos pacientes judicializados. Os demais assumimos que ficariam a cargo dos estados e municípios.

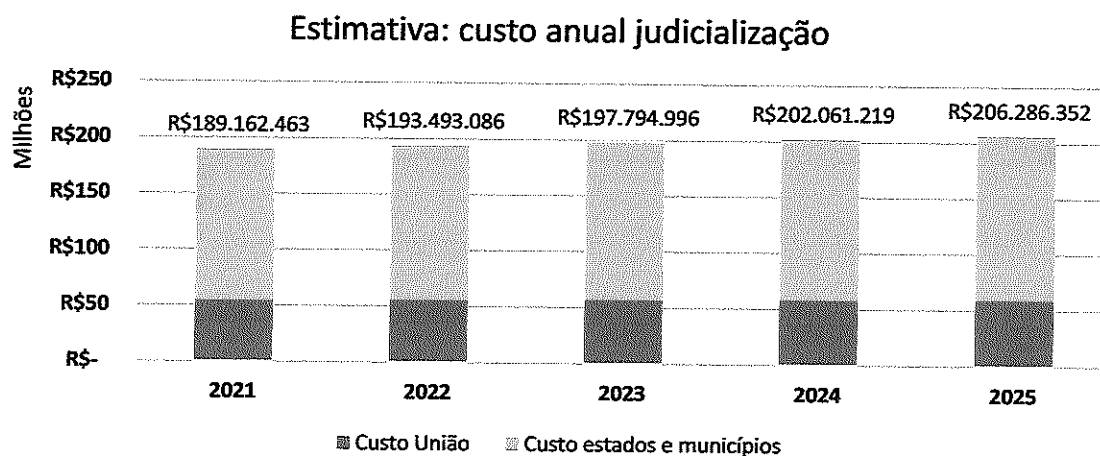
Consideramos que de 2021 a 2025 o custo do medicamento por via judicial seria equivalente ao valor do último contrato assinado pelo Ministério da Saúde para à união e a PMVG 18% para estados e municípios. Assim, o custo anual do tratamento de um paciente, considerando apenas o medicamento, seria de R\$ 461.396 para a união e de R\$ 524.386 para estados e municípios.

Com base nesses dados, projetamos o custo futuro linearmente com o aumento do número de pacientes no sistema, conforme apresentado na Tabela 63 e na figura 9.

Tabela 63 Projeção do custo da judicialização com beta-agalsidase

Ano	Pacientes com Fabry	Pacientes judicializados união	Pacientes judicializados Estados/Munic.	Custo (judicialização) - União	Custo (judicialização) – Estados/Munic.	Custo Total (judicialização)
2018	875	109	240	---	---	---
2019	897	112	246	---	---	---
2020	919	114	252	---	---	---
2021	940	117	258	R\$54.052.710	R\$135.109.754	R\$189.162.463
2022	962	120	264	R\$55.290.174	R\$138.202.912	R\$193.493.086
2023	983	122	269	R\$56.519.434	R\$141.275.561	R\$197.794.996
2024	1004	125	275	R\$57.738.497	R\$144.322.722	R\$202.061.219
2025	1025	128	281	R\$58.945.819	R\$147.340.533	R\$206.286.352

Figura 9 Projeção do custo da judicialização com beta-agalsidase para o SUS



7.3. Resultados

7.3.1. Análise principal

Na análise principal, estamos considerando que todos os pacientes elegíveis para terapia de reposição enzimática, exceto àqueles já em tratamento com alfa-agalsidase, receberiam a beta-agalsidase.

Descontando a judicialização na perspectiva do SUS (federal, estadual e municipal), o impacto orçamentário seria de aproximadamente R\$ 30,9 milhões no primeiro ano, e de R\$ 192,4 milhões ao longo de cinco anos. Descontando a judicialização na esfera federal, teríamos um impacto orçamentário estimado em R\$ 166,0 milhões no primeiro ano e em R\$ 898,7 milhões ao longo de cinco anos. Esses resultados são sumarizados nas Tabela 64, Tabela 65 e figura 10.

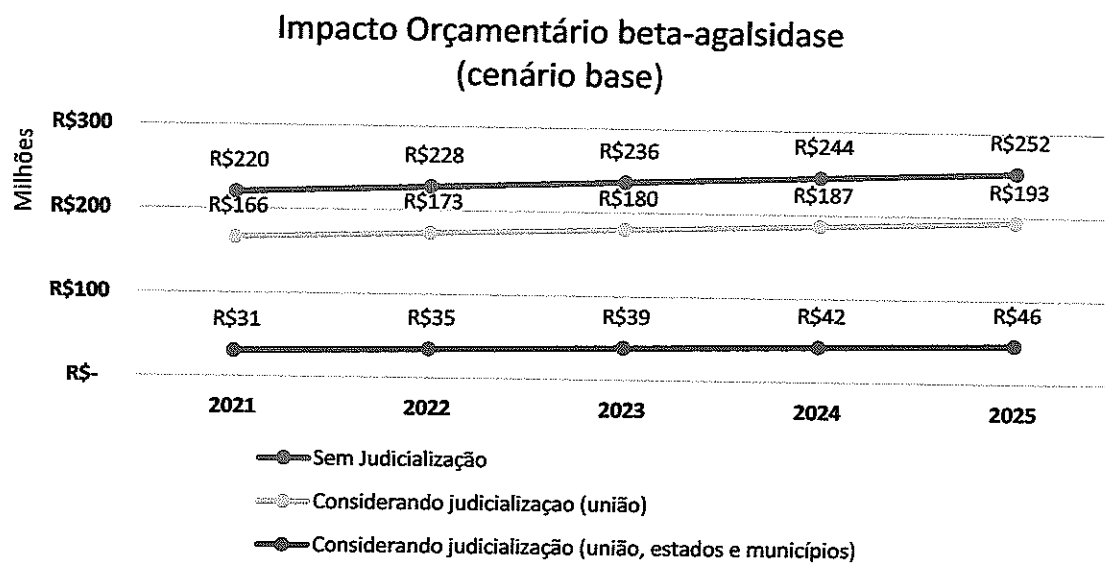
Tabela 64 Impacto orçamentário com a incorporação da beta-agalsidase, considerando judicialização do SUS (união, estados e municípios)

Ano	Pacientes com Fabry	Pacientes em uso beta-agalsidase no cenário proposto	Projeção do cenário proposto	Projeção do cenário atual (SUS)	Impacto orçamentário
2021	940	582	R\$220.084.638	R\$189.162.463	R\$30.922.175
2022	962	603	R\$228.229.724	R\$193.493.086	R\$34.736.638
2023	983	625	R\$236.320.805	R\$197.794.996	R\$38.525.810
2024	1004	646	R\$244.344.767	R\$202.061.219	R\$42.283.548
2025	1025	667	R\$252.291.447	R\$206.286.352	R\$46.005.094
Total (2021-2025)			R\$1.181.271.382	R\$988.798.116	R\$192.473.266

Tabela 65 Impacto orçamentário com a incorporação da beta-agalsidase, considerando judicialização referente à união

Ano	Pacientes com Fabry	Pacientes em uso beta-agalsidase no cenário proposto	Projeção do cenário proposto	Projeção do cenário atual (união)	Impacto orçamentário
2021	940	582	R\$220.084.638	R\$54.052.710	R\$166.031.929
2022	962	603	R\$228.229.724	R\$55.290.174	R\$172.939.550
2023	983	625	R\$236.320.805	R\$56.519.434	R\$179.801.371
2024	1004	646	R\$244.344.767	R\$57.738.497	R\$186.606.270
2025	1025	667	R\$252.291.447	R\$58.945.819	R\$193.345.628
Total (2021-2025)			R\$1.181.271.382	R\$282.546.635	R\$898.724.747

Figura 10 Impacto orçamentário da incorporação de beta-agalsidase



8. Avaliações por outros órgãos e agências de ATS

O processo de avaliação de tecnologias em saúde para terapias de Doença de Fabry tem representado um desafio para vários sistemas de saúde pública no mundo; porém existem vários exemplos de sistemas universais de saúde que hoje fornecem a TRE considerando protocolos com critérios de inclusão, exclusão e interrupção baseados em evidência. O *NHS* conta com o *Standard of Procedure* que estabelece os critérios de acesso a TRE para os pacientes na Inglaterra. Os pacientes com Doença de Fabry no Canada hoje tem acesso ao tratamento por meio dos critérios estabelecidos pela *Canadian Fabry Disease Initiative*. O *Life Saving Drugs Program* fornece acesso aos pacientes na Austrália. Existem também exemplos semelhantes na América Latina.

Tabela 66 Características dos protocolos de tratamento em sistemas de saúde seletos

Agência de ATS	Inclusão	Exclusão	Interrupção	Ambas TREs
NHS - SOP (Inglaterra)	Sim	Sim	Sim	Sim
CFDI (Canada)	Sim	Sim	Sim	Sim
IMSS (México)	Sim	Sim	Sim	Sim
LSDP (Austrália)	Sim	Sim	Sim	Sim

8.1. National Institute for Health and Care Excellence - NICE

A incorporação de beta-agalsidase para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry não foi avaliada pelo NICE.

Apesar de não ter sido avaliada, a terapia está disponível hoje para os pacientes atendidos no NHS por meio do *Adult Fabry Disease Standard Operating Procedures*.

8.2. *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH*

A CADTH recomendou contra a incorporação de beta-agalsidase para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry. Entre as justificativas para essa decisão, a agência cita incertezas sobre o impacto da terapia em desfechos clinicamente relevantes, alta incidência de reações infusionais, incertezas relacionadas ao impacto da formação de anticorpos e alto custo do medicamento, resultando em uma alternativa considerada como não custo-efetiva.

Apesar disto, a terapia está disponível para os pacientes através do *Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI)*, registro nacional de pacientes diagnosticados com Doença de Fabry, através de critérios claros de disponibilização.

8.3. *Pharmaceutical Benefits Scheme – Australian Government Department of Health (Austrália)*

Em setembro de 2003, o PBS recomendou contra a incorporação de beta-agalsidase para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry.

A TRE hoje é subsidiada para os pacientes através do Life Savig Drugs Program (LSDP).

8.4. *Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia)*

A incorporação de beta-agalsidase para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry não foi avaliada pelo SMC.

8.5. *Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2018*¹²¹

A diretriz consiste em um dos mais robustos e recentes posicionamentos sobre Doença de Fabry. Ela ressalta que a TRE foi a primeira terapia específica da doença desenvolvida para a

Doença de Fabry e é a opção de tratamento para a qual estão disponíveis os dados mais robustos sobre eficácia e segurança.

Logo após a confirmação do diagnóstico de Doença de Fabry, o tratamento específico deve ser inicial. A TRE é apropriada para todos os pacientes com Doença de Fabry, independentemente do tipo da mutação. Já as chaperonas, como o migalastate, podem ser usados apenas por pacientes com mutações específicas. Em pacientes com menos de 18 anos, sem mutações passíveis da atividade de chaperonas, e com possibilidade de gravidez, o único tratamento recomendado é a TRE.

8.6. Diretriz do “Instituto Mexicano del Seguro Social”¹²²

Logo após o diagnóstico de Doença de Fabry, os pacientes que cumprirem os critérios devem iniciar o tratamento com TRE.

De acordo com a diretriz, o tratamento com TRE é recomendado em pacientes assintomáticos do sexo masculino, com 16 ou mais anos de idade e com atividade enzimática < 1%. O tratamento também deve ser oferecido para pacientes com acometimento renal (microalbuminúria em crianças, proteinúria em adultos doença renal crônica graus II ou III), acometimento cardíaco (HVE, arritmia, cardiomiopatia isquêmica), dor neuropática grave, refrataria ao tratamento específico, AIT (em pacientes < 45 anos), AVC, alterações gastrointestinais (como dor abdominal ou diarreia grave, refratários ao tratamento ou associados com atraso do crescimento e/ou grande impacto na qualidade de vida), independente de sexo e idade. Pacientes com doença renal crônica graus IV ou V apenas serão considerados candidatos ao tratamento com TRE quando apresentaram também outras complicações da Doença de Fabry.

O tratamento não é recomendado em pacientes com doença renal crônica graus IV ou V sem outros sintomas que justifiquem o tratamento ou ainda na presença de insuficiência cardíaca crônica avançada (NYHA IV). Também não se recomenda tratar pacientes com doença cardíaca avançada, incluindo extensa área de fibrose, deterioração cognitiva grave permanente, ou outras condições clínicas que podem afetar a resposta ao tratamento com TRE.

9. Discussão e considerações adicionais

9.1. Sobre as necessidades não atendidas

Importante salientar que a Doença de Fabry, apesar de possuir terapias efetivas disponíveis, não possuem medicamento incorporado no SUS. e conforme demonstrado nos estudos, guidelines e disponibilidades de acesso das mesmas em outros sistemas de saúde, conclui-se que a incorporação da terapia de reposição enzimática é uma estratégia que pode promover maior eficiência para o sistema.

9.2. Sobre as evidências para risco e benefício

O presente relatório teve também como objetivo sintetizar as evidências disponíveis à respeito do uso da beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry. Para tal utilizamos duas estratégias complementares:

- Revisão sistemática da literatura, com foco especificamente na TRE com beta-agalsidase;
- Revisão de revisões sistemáticas (*overview de reviews*), com foco mais amplo em TRE.

Em relação à revisão sistemática da literatura, conduzimos uma atualização a partir de uma revisão sistemática previamente desenvolvida, porém não publicada, sobre a efetividade da beta-agalsidase. Inicialmente avaliamos os métodos utilizados por ela e, ao ser considerada com adequado rigor metodológico, a mesma foi atualizada.

De forma a proporcionar maior transparência e melhor avaliação da evidência, prezamos por uma minuciosa descrição dos métodos e dos resultados, o que reflete na extensão do documento e na quantidade de materiais suplementares disponibilizados. Algumas alterações foram realizadas de forma a melhor atender às necessidades do Ministério da Saúde em sua avaliação. Entre eles, citamos:

- Reavaliamos a qualidade dos ensaios clínicos randomizados com o instrumento RoB 2.0;
- Avaliamos as séries de casos, não avaliadas anteriormente, com o instrumento JBI;
- Avaliamos a qualidade geral da evidência com o GRADE;
- Atualizamos a revisão sistemática, de forma a abranger publicações até janeiro de 2020;
- Busca na base LILACS, sem limitação de idioma, por estudos de interesse regional
- Ponderamos a redação do documento, se limitando majoritariamente a apresentar dados contrastados com a ausência de tratamento/placebo, uma vez que a questão primária da presente revisão é sua comparação com a referência atual no SUS.

Salientamos que há alguns limitantes na presente revisão, entre eles:

- Seleção apenas de artigos completos
- Exclusão de resumos de congresso e ausência de busca na literatura cinza
- Seleção apenas de artigos em inglês oriundos das bases CENTRAL, MEDLINE e Embase
- Não extração de dados a partir de figuras e gráficos (se limitando a informações provenientes de tabelas e texto)
- Ausência de síntese quantitativa de dados (metanálise)

Sobre esses aspectos, entendemos que a maioria dos artigos de interesse foram captados. É de se esperar que, por ser uma doença rara, as publicações tendam a ser publicadas em língua inglesa, em periódicos internacionais. Esperamos que artigos em outras línguas consistam majoritariamente de relatos de casos e de artigos de revisão. Em relação a não incluir resumos de congresso, pode haver o risco de não considerar alguns artigos de interesse, contudo permite maior segurança na exclusão de duplicidade de pacientes, além de proporcionar documentos com melhor qualidade de relato para a presente síntese de evidência.

Qualitativamente, em relação aos achados da revisão sistemática aqui desenvolvida, podemos salientar os seguintes aspectos:

- A beta-agalsidase, quando comparada com a ausência de tratamento específico, parece estar associada à redução de eventos renais, cardiovasculares e cerebrovasculares, assim como promover incremento na qualidade de vida, redução de dor, severidade da doença e sintomas gastrointestinais.
- Apesar das limitações, os resultados parecem ser relativamente consistentes entre os diferentes estudos;
- **As informações são mais robustas para desfechos renais e cardiovasculares;**
- A maioria das informações é procedente de pacientes adultos, com fenótipo clássico da doença, em sua maioria homens;
- A dose avaliada mais comumente é de 1mg/kg/14dias de beta-agalsidase;
- Poucos dados estão disponíveis para população pediátrica;
- O desenvolvimento de anticorpos não parece afetar a efetividade da beta-agalsidase nas doses propostas;
- A terapia é bem tolerada, com baixa incidência de reações infusionais ou de hipersensibilidade;
- Apesar de alguns estudos possuírem estimativa ponto para a beta-agalsidase superior a alfa-agalsidase, os resultados não são estatisticamente significativos, e esse não era o objetivo inicial da revisão;
- Não é possível, com essa revisão, definir superioridade, não-inferioridade ou equivalência da alfa-agalsidase frente a beta-agalsidase;
- Não é possível embasar prática de troca terapêutica (*switch*) com os dados dessa revisão.

A revisão de revisões, por sua vez, permite tecer algumas suposições adicionais. Identificamos seis revisões sistemáticas recentes, em geral, com boa qualidade metodológica, que abrangem questões mais amplas do que àquelas aqui levantadas até então. Em especial:

- De acordo com revisão sistemática da Cochrane, há carência de estudos clínicos sobre TRE. Estudos não avaliaram a alfa-agalsidase em relação a desfechos cardíacos e neurológicos. Somente a evidência procedente de ensaios clínicos randomizados não

parece adequada para tomada de decisão. A qualidade da evidência a partir somente desses estudos foi considerada muito baixa de acordo com o GRADE.³⁷

- O mesmo grupo que conduziu a revisão da Cochrane, em 2017 publicou revisão sistemática comparando, através metanálise de proporções, ausência de tratamento, beta-agalsidase e alfa-agalsidase. A beta-agalsidase mostrou-se estatisticamente superior aos não tratados para desfechos renais, cardíacos e cerebrovasculares. Foi também superior à alfa-agalsidase em todos os desfechos, sendo estatisticamente superior em desfechos cerebrovasculares. Apesar de suas estimativas-ponto serem superiores ao não tratamento, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em uso de alfa-agalsidase e não-tratados.
- Metanálise de Pisani et al avaliou, em 2016, a troca terapêutica de beta-agalsidase para alfa-agalsidase. Os resultados foram bastante heterogêneos, com limitada evidência disponível apontando para manutenção do efeito.
- O grupo de pacientes majoritariamente avaliado nesses estudos foram homens, adultos, com forma clássica da Doença de Fabry. Não há dados que permitam adequada análise de subgrupos, mas devido à história natural da doença, esse grupo costuma ser priorizado devido à maior gravidade.

9.3. Sobre evidências farmacoeconômicas

No presente relatório, optamos por utilizar um modelo já publicado sobre o uso de terapia de reposição enzimática na Doença de Fabry. Entendemos que essa prática aumenta a transparência e reprodutibilidade dos nossos dados. Há alguns pontos fortes dignos de nota em relação ao modelo:

- Parâmetros de custos foram robustos no modelo, sendo seus resultados pouco sensíveis a alterações desses parâmetros;
- Os dados dos cenário-base do modelo original são semelhantes ao esperado no Brasil;
- A publicação original apresenta extensa documentação sobre o modelo, o que permite sua auditoria e verificar sua adequabilidade.

Contudo, é importante salientar algumas limitações:

- Os parâmetros se baseavam em dados de estudo de vida real na Holanda, podendo não ser diferente na realidade nacional;
- O modelo e seus parâmetros não fazem distinção entre alfa-agalsidase e beta-agalsidase;
- O modelo foi bastante sensível a variação da taxa de desconto imputada.

Em relação ao modelo de impacto orçamentário, entendemos que as estimativas estão em linha e harmonizadas com avaliação prévia da CONITEC, em relatório publicado em dezembro de 2018. Adicionamos ponto que julgamos relevante que é a redução no impacto da judicialização. As estimativas, em nosso entendimento, foram conservadoras, considerando que todos os casos identificados venham a ser tratados com a terapia.

Concluimos com base nos dados apresentados, que à luz das evidências atuais, a beta-agalsidase, quando comparada com a ausência de tratamento específico, parece estar associada à redução de eventos renais, cardiovasculares e cerebrovasculares, assim como promover incremento na qualidade de vida, redução de dor, severidade da doença e sintomas gastrointestinais.

Desta forma, corroborando com os consensos atuais que respaldam indicação de tratamento com TRE para pacientes com Doença de Fabry, conclui-se que a incorporação beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática no Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde é uma estratégia que pode promover, além dos benefícios acima para os pacientes, maior eficiência para o sistema.

10. Lista de Materiais Complementares

Apêndice 1 – Relatório técnico com Revisão sistemática original sobre o tratamento da Doença de Fabry com beta-agalsidase.

Apêndice 2 - Estratégias de busca completas para identificação de estudos primários (atualização da revisão sistemática)

Apêndice 3 - Estudos excluídos, com motivos de exclusão (atualização da revisão sistemática)

Apêndice 4 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos (revisão sistemática)

Apêndice 5 – Avaliação da qualidade da evidência, de acordo com o GRADE (revisão sistemática)

Modelo econômico em Treeage

11.Referências

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.
2. Kampmann C, Baehner F, Whybra C, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(9):1668-1674.
3. O'Mahony C, Elliott P. Anderson-Fabry disease and the heart. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(4):326-335.
4. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med.* 2007;9(1):34-45.
5. Weidemann F, Niemann M, Sommer C, Beer M, Breunig F, Wanner C. Interdisciplinary approach towards female patients with Fabry disease. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(4):455-462.
6. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *Journal of medical genetics.* 2001;38(11):769-775.
7. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *Journal of medical genetics.* 2001;38(11):750-760.
8. Ministério da Saúde. Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. 2018.
9. Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(6):327-336.
10. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *The New England journal of medicine.* 2001;345(1):9-16.
11. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Annals of internal medicine.* 2007;146(2):77-86.
12. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2007;18(5):1547-1557.
13. Politei J, Abensur H, Antongiovanni N, et al. Guidelines to start enzyme replacement therapy in classic Fabry Disease patients in Latin America. *Revista de Nefrologia, Dialisis y Trasplante.* 2017;37:21-28.
14. Mehta A, Beck M, Eyskens F, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *Qjm.* 2010;103(9):641-659.
15. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* 2008;64(5):550-555.
16. Pinto DM, Dennis R, Parra O. CS8 THE ECONOMIC BURDEN OF GAUCHER AND FABRY'S DISEASE IN COLOMBIA. IMPLICATIONS FOR NATIONAL HEALTH INSURANCE. *Value in Health.* 2009;12(7):A487.

17. Guest JF, Jenssen T, Houge G, Aaseboe W, Tondel C, Svarstad E. Modelling the resource implications of managing adults with Fabry disease in Norway favours home infusion. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(12):1104-1112.
18. Guest JF, Concolino D, Di Vito R, Feliciani C, Parini R, Zampetti A. Modelling the resource implications of managing adults with Fabry disease in Italy. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(7):710-718.
19. M.S. K, G.I. P. PHARMACOECONOMIC OF TREATMENT OF FABRY DISEASE WITH AGALSIDASE ALFA. 2014.
20. Rombach SM, Aerts JMFG, Poorthuis BJHM, et al. Long-term effect of antibodies against infused alpha-galactosidase A in Fabry disease on plasma and urinary (lyso)Gb3 reduction and treatment outcome. *PloS one*. 2012;7(10):e47805-e47805.
21. Wyatt K, Henley W, Anderson L, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess*. 2012;16(39):1-543.
22. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2):122-138.
23. Houge G, Skarbovik AJ. [Fabry disease--a diagnostic and therapeutic challenge]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2005;125(8):1004-1006.
24. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249-254.
25. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(3):236-242.
26. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1631-1641.
27. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003;138(4):338-346.
28. Niemann M, Herrmann S, Hu K, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(6):592-601.
29. Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(2):509-514.
30. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2013;22(5):555-564.
31. Smid BE, van der Tol L, Biegstraaten M, Linthorst GE, Hollak CE, Poorthuis BJ. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *J Med Genet*. 2015;52(4):262-268.
32. van der Tol L, Svarstad E, Ortiz A, et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab*. 2015;114(2):242-247.

33. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genetics in Medicine*. 2006;8(9):539-548.
34. Tuttolomondo A. Anderson Fabry disease: a multiorgan metabolic disease susceptible of treatment. *Curr Pharm Des*. 2013;19(33):5972-5973.
35. Martins AM, D'Almeida V, Kyosen SO, et al. Guidelines to diagnosis and monitoring of Fabry disease and review of treatment experiences. *J Pediatr*. 2009;155(4 Suppl):S19-31.
36. Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:36.
37. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Genet Med*. 2016;7:Cd006663.
38. Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, et al. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab*. 2016;117(2):104-113.
39. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *American journal of human genetics*. 2001;68(3):711-722.
40. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(21):2743-2749.
41. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(1):365-370.
42. Wanner C, Breunig F. Fabry nephropathy and the case for adjunctive renal therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(9):2426-2428.
43. Alegria T, Vairo F, de Souza MV, Krug BC, Schwartz IV. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Biol*. 2012;35(4 (suppl)):947-954.
44. El Dib R, Gomaa H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173358.
45. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
46. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
47. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.
48. Ceron-Rodriguez M, Ramon-Garcia G, Barajas-Colon E, Franco-Alvarez I, Salgado-Loza JL. Renal globotriaosylceramide deposits for Fabry disease linked to uncertain pathogenicity gene variant c.352C>T/p.Arg118Cys: A family study. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2019;7(11):e981.
49. Lenders M, Brand E. FABry STabilization indEX (FASTEx): Clinical evaluation of disease progression in Fabry patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2019.

50. Limgala RP, Jennelle T, Plassmeyer M, et al. Altered immune phenotypes in subjects with Fabry disease and responses to switching from agalsidase alfa to agalsidase beta. *American Journal of Translational Research*. 2019;11(3):1683-1696.
51. Ramaswami U, Bichet DG, Clarke LA, et al. Low-dose agalsidase beta treatment in male pediatric patients with Fabry disease: A 5-year randomized controlled trial. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2019;127(1):86-94.
52. van der Veen SJ, van Kuilenburg ABP, Hollak CEM, Kaijen PHP, Voorberg J, Langeveld M. Antibodies against recombinant alpha-galactosidase A in Fabry disease: Subclass analysis and impact on response to treatment. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2019;126(2):162-168.
53. Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *The Journal of pediatrics*. 2008;152(4):563-570.e561.
54. Goker-Alpan O, Gambello MJ, Maegawa GHB, et al. Reduction of Plasma Globotriaosylsphingosine Levels After Switching from Agalsidase Alfa to Agalsidase Beta as Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. *JIMD reports*. 2016;25:95-106.
55. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β : data from the Fabry Registry. *Journal of medical genetics*. 2016;53(7):495-502.
56. Hopkin RJ, Cabrera G, Charrow J, et al. Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement therapy: Data from the Fabry Registry. *Molecular genetics and metabolism*. 2016;119(1-2):151-159.
57. Wilcox WR, Linthorst GE, Germain DP, et al. Anti- α -galactosidase A antibody response to agalsidase beta treatment: data from the Fabry Registry. *Molecular genetics and metabolism*. 2012;105(3):443-449.
58. Wilcox WR, Feldt-Rasmussen U, Martins AM, et al. Improvement of Fabry Disease-Related Gastrointestinal Symptoms in a Significant Proportion of Female Patients Treated with Agalsidase Beta: Data from the Fabry Registry. *JIMD reports*. 2018;38:45-51.
59. Mills K, Vellodi A, Morris P, et al. Monitoring the clinical and biochemical response to enzyme replacement therapy in three children with Fabry disease. *European journal of pediatrics*. 2004;163(10):595-603.
60. Elliott PM, Kindler H, Shah JS, et al. Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson-Fabry disease and the effect of treatment with alpha galactosidase A. *Heart (British Cardiac Society)*. 2006;92(3):357-360.
61. Kim JH, Lee BH, Hyang Cho J, et al. Long-term enzyme replacement therapy for Fabry disease: efficacy and unmet needs in cardiac and renal outcomes. *Journal of human genetics*. 2016;61(11):923-929.
62. Lenders M, Neußer LP, Rudnicki M, et al. Dose-Dependent Effect of Enzyme Replacement Therapy on Neutralizing Antidrug Antibody Titers and Clinical Outcome in Patients with Fabry Disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2018;29(12):2879-2889.

63. Linthorst GE, Hollak CEM, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JMFG. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney international*. 2004;66(4):1589-1595.
64. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PloS one*. 2007;2(7):e598-e598.
65. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, 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(3):319-325.
66. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation*. 2003;108(11):1299-1301.
67. Mauhin W, Lidove O, Amelin D, et al. Deep characterization of the anti-drug antibodies developed in Fabry disease patients, a prospective analysis from the French multicenter cohort FFABRY. *Orphanet journal of rare diseases*. 2018;13(1):127-127.
68. Borgwardt L, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Ballegaard M, Meldgaard Lund A. Fabry disease in children: agalsidase-beta enzyme replacement therapy. *Clinical genetics*. 2013;83(5):432-438.
69. Tsuboi K. Enzyme replacement therapy in patients with Fabry's disease. *The Journal of international medical research*. 2007;35(4):574-581.
70. Lubanda J-C, Anijalg E, Bzdúch V, Thurberg BL, Bénichou B, Tytki-Szymanska A. Evaluation of a low dose, after a standard therapeutic dose, of agalsidase beta during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2009;11(4):256-264.
71. Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y, et al. Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: the results of a phase 2 bridging study. *Journal of inherited metabolic disease*. 2005;28(4):575-583.
72. Kallioikoski RJ, Kantola I, Kallioikoski KK, et al. The effect of 12-month enzyme replacement therapy on myocardial perfusion in patients with Fabry disease. *Journal of inherited metabolic disease*. 2006;29(1):112-118.
73. Spinelli L, Pisani A, Sabbatini M, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clinical genetics*. 2004;66(2):158-165.
74. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007;18(9):2609-2617.
75. Wuest W, Machann W, Breunig F, et al. Right ventricular involvement in patients with Fabry's disease and the effect of enzyme replacement therapy. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2011;183(11):1037-1042.
76. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-β: data from the Fabry Registry. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2013;15(12):958-965.

77. Watt T, Burlina AP, Cazzorla C, et al. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2010;12(11):703-712.
78. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(3):1042-1049.
79. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Molecular genetics and metabolism*. 2014;111(4):499-506.
80. Beer M, Weidemann F, Breunig F, et al. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 2006;97(10):1515-1518.
81. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, Knoll A, Wanner C. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney international*. 2006;69(7):1216-1221.
82. Choi J-H, Cho YM, Suh K-S, et al. Short-term efficacy of enzyme replacement therapy in Korean patients with Fabry disease. *Journal of Korean medical science*. 2008;23(2):243-250.
83. Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L, et al. Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: a prospective long-term cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart (British Cardiac Society)*. 2009;95(13):1103-1107.
84. Koskenvuo JW, Hartiala JJ, Nuutila P, et al. Twenty-four-month alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry disease has only minimal effects on symptoms and cardiovascular parameters. *Journal of inherited metabolic disease*. 2008;31(3):432-441.
85. Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: effects on quality of life and organ involvement. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;46(1):120-127.
86. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet*. 2018;55(5):351-358.
87. Motwani M, Banypersad S, Woolfson P, Waldek S. Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease. *Molecular genetics and metabolism*. 2012;107(1-2):197-202.
88. Ohashi T, Sakuma M, Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Eto Y. Influence of antibody formation on reduction of globotriaosylceramide (GL-3) in urine from Fabry patients during agalsidase beta therapy. *Molecular genetics and metabolism*. 2007;92(3):271-273.
89. Rigoldi M, Concolino D, Morrone A, et al. Intrafamilial phenotypic variability in four families with Anderson-Fabry disease. *Clinical genetics*. 2014;86(3):258-263.

90. Banikazemi M, Ullman T, Desnick RJ. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. *Molecular genetics and metabolism*. 2005;85(4):255-259.
91. Senocak Tasci E, Bicik Z. Safe and Successful Treatment With Agalsidase Beta During Pregnancy in Fabry Disease. *Iranian journal of kidney diseases*. 2015;9(5):406-408.
92. Siamopoulos KC. Fabry disease: kidney involvement and enzyme replacement therapy. *Kidney international*. 2004;65(2):744-753.
93. Koeppe S, Neubauer H, Breunig F, et al. MR-based analysis of regional cardiac function in relation to cellular integrity in Fabry disease. *International journal of cardiology*. 2012;160(1):53-58.
94. Machann W, Breunig F, Weidemann F, et al. Cardiac energy metabolism is disturbed in Fabry disease and improves with enzyme replacement therapy using recombinant human galactosidase A. *European journal of heart failure*. 2011;13(3):278-283.
95. Politei J, Schenone AB, Cabrera G, Heguilen R, Szlago M. Fabry disease and enzyme replacement therapy in classic patients with same mutation: different formulations--different outcome? *Clinical genetics*. 2016;89(1):88-92.
96. Lin H-Y, Huang Y-H, Liao H-C, 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 : JCMA*. 2014;77(4):190-197.
97. Ripeau D, Amartino H, Cedrolia M, et al. Switch from agalsidase beta to agalsidase alfa in the enzyme replacement therapy of patients with Fabry disease in Latin America. *Medicina*. 2017;77(3):173-179.
98. Pisani A, Spinelli L, Visciano B, et al. Effects of switching from agalsidase Beta to agalsidase alfa in 10 patients with anderson-fabry disease. *JIMD reports*. 2013;9:41-48.
99. Weidemann F, Krämer J, Duning T, et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014;25(4):837-849.
100. Skrunes R, Svarstad E, Kampevd Larsen K, Leh S, Tøndel C. Reaccumulation of globotriaosylceramide in podocytes after agalsidase dose reduction in young Fabry patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2017;32(5):807-813.
101. Weidemann F, Niemann M, Störk S, et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. *Journal of internal medicine*. 2013;274(4):331-341.
102. Krämer J, Lenders M, Canaan-Kühl S, et al. Fabry disease under enzyme replacement therapy-new insights in efficacy of different dosages. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2018;33(8):1362-1372.
103. Messalli G, Imbriaco M, Avitabile G, et al. Role of cardiac MRI in evaluating patients with Anderson-Fabry disease: assessing cardiac effects of long-term enzyme replacement therapy. *La Radiologia medica*. 2012;117(1):19-28.

104. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *Journal of medical genetics*. 2015;52(5):353-358.
105. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*. 2009;119(4):524-529.
106. Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical course of patients with Fabry disease who were switched from agalsidase- β to agalsidase- α . *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2014;16(10):766-772.
107. Lenders M, Canaan-Kühl S, Krämer J, et al. Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction and Switch-2-Year Follow-Up. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016;27(3):952-962.
108. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
109. Germain DP, Arad M, Burlina A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab*. 2019;126(3):224-235.
110. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep*. 2019;19:100454.
111. Spada M, Baron R, Elliott PM, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab*. 2019;126(3):212-223.
112. Pisani A, Bruzzese D, Sabbatini M. Switch to agalsidase alfa after shortage of agalsidase beta in Fabry disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. 2017;19(3):275-282.
113. El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(2):Cd006663.
114. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TelEDdCe, Tecnologia. *Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia*. Brasília: Ministério da Saúde 2014.
115. Rombach SM, Hollak CE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:29.
116. NICE. Highly specialised technologies guidance [HST4]. Migalastat for treating Fabry disease. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst4>. Published 22 February 2017. Accessed.
117. Saúde. Md. Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. <http://conitec.gov.br/>. Published 2018. Accessed.
118. Silva ENd, Sousa TRV. Economic evaluation in the context of rare diseases: is it possible? *Cadernos de Saúde Pública*. 2015;31:496-506.

119. Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *Qjm*. 2005;98(11):829-836.
120. Polanczyk ALF-D-SRARVCCSFTSEALPdOCA. Guidelines for budget impact analysis of health technologies in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2012;28(7).
121. Sandra Sirrs DGB, R. Mark Iwanochko, Aneal Khan, David Moore, Gavin Oudit and Michael L. West. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines. Published 2018. Accessed.
122. Social IMdS. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento multidisciplinario en enfermedad de Fabry en el segundo y tercer nivel de atención. Published 2017. Accessed.
123. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, Eng C, Hopkin RJ, Laney D, Linhart A, Waldek S. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular genetics and metabolism*. 2018 Apr 1;123(4):416-27.
124. Augustine E. F. Clinical Trials in Rare Disease: Challenges and Opportunities. *J Child Neurol*. September ; 28(9) 2013;
125. Abrahamyan L, et. al. Alternative designs for clinical trials in rare diseases. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 172C:313–331. 2016
126. Panju AH, Bell CM. Policy alternatives for treatments for rare diseases. *Cmaj*. 2010 Nov 23;182(17):E787-92.
127. Hyry HI, Stern AD, Cox TM, Roos JC. Limits on use of health economic assessments for rare diseases. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2014 Mar 1;107(3):241-5.
128. Malbouisson, I. et. al. CHARACTERISTICS OF FABRY DISEASE PATIENTS IN BRAZIL: A PATIENT REGISTRY ANALYSIS. 2020 [Submetido] ISPOR Estados Unidos 2020.