

**DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
PREPARADO PARA A CONITEC**



**Alfagalsidase para o tratamento da doença
de Fabry clássica em pacientes a partir dos
sete anos de idade**

Junho, 2022

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	4
LISTA DE TABELAS.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS	7
1. CONDIÇÃO CLÍNICA	12
1.1. HISTÓRIA NATURAL E CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA DE FABRY	12
1.2. EPIDEMIOLOGIA.....	15
1.3. DIAGNÓSTICO.....	16
2. DIRETRIZES DE TRATAMENTO	18
2.1 DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO (DDT) DA DOENÇA DE FABRY DO MINISTÉRIO DA SAÚDE	18
2.2 CONSENSO BRASILEIRO DA DOENÇA DE FABRY	21
2.3 INGLATERRA – NHS	22
DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES ADULTOS COM DOENÇA DE FABRY NA INGLATERRA E PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE CRIANÇAS COM DISTÚRBIOS DO ARMAZENAMENTO LISOSSOMAL NO ÂMBITO DO <i>NATIONAL HEALTH SERVICE</i> INGLÊS.	22
2.4 AUSTRÁLIA	23
DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE FABRY NO ÂMBITO DO <i>LIFE SAVING DRUGS PROGRAM</i> DA AUSTRÁLIA	23
3. CARGA DA DOENÇA E NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS	24
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	27
4.1 INDICAÇÃO	27
4.2 POSOLOGIA.....	27
4.3 MECANISMO DE AÇÃO	27
5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	28
5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	28
MÉTODOS	28
CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	29
COMPARADORES	29
DESFECHOS	29
ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASES DE DADOS	32
SELEÇÃO DOS ESTUDOS	33
QUALIDADE METODOLÓGICA.....	33
CERTEZA DA EVIDÊNCIA	33
RESULTADOS	33
5.2 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS	39
REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	39
▪ DIB ET AL. (2016) (76) COCHRANE LIBRARY (ADULTOS DO SEXO MASCULINO)	39
▪ GERMAIN ET AL. (2019) (77) (ADULTOS DO SEXO MASCULINO).....	43
▪ SPADA ET AL. (2019) (74) (CRIANÇAS)	52
▪ GERMAIN ET AL. (2019) (75) (ADULTOS DO SEXO FEMININO)	61
ESTUDOS OBSERVACIONAIS	70
▪ SASA ET AL. (2019) (78).....	70
▪ PARINI ET AL. (2020) (79).....	78
▪ FERIOZZI ET AL. (2020) (80)	84
5.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA E CERTEZA DA EVIDÊNCIA	89
5.4 DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	94
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA: CUSTO-UTILIDADE.....	97
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	120
7.1 HORIZONTE TEMPORAL	120
7.2 TAXA DE DESCONTO	121
7.3 PARÂMETROS DEMOGRÁFICOS.....	121
7.4 PARÂMETROS EPIDEMIOLÓGICOS	121
7.5 TAXA DE DIFUSÃO.....	123
7.6 PARÂMETROS CLÍNICOS.....	123
7.7 PARÂMETROS DE CUSTOS E USO DE RECURSOS	123
7.8 RESULTADOS	123

7.9	DISCUSSÃO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	125
8.	AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS DE ATS INTERNACIONAIS	126
9.	DISCUSSÃO.....	126
	REFERÊNCIAS	129
	APÊNDICE.....	136

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Progressão e alterações clínicas da DF com o avançar da idade	12
Figura 2. Resultados agrupados dos domínios de SF-36 de 11 estudos que compararam a qualidade de vida de pessoas com DF a da população geral.....	25
Figura 3. Desenho esquemático do funcionamento celular em indivíduos não afetados e afetados pela Doença de Fabry e a função da reposição enzimática nesses pacientes	27
Figura 4. Fluxograma Prisma.....	34
Figura 5. Gráfico de floresta da metanálise de comparação da concentração plasmática de Gb3 entre os grupos de tratamento alfa-galactosidase versus placebo.....	41
Figura 6. Alteração nos níveis plasmáticos médios de Gb3 para pacientes do sexo masculino com DF clássica com e sem TRE prévia no estudo de Sasa et al. (2019)	74
Figura 7. Alteração nos níveis plasmáticos médios de Gb3 para pacientes do sexo feminino com DF de início tardio com e sem TRE prévia no estudo de Sasa et al. (2019)	74
Figura 8. Linhas de regressão estimadas para TFG _e ao longo do tempo de acordo com a idade no início do uso de TRE	82
Figura 9. Linhas de regressão estimadas para proteinúria ao longo do tempo de acordo com a idade no início do uso de TRE	82
Figura 10. Linhas de regressão estimadas para iMVE ao longo do tempo de acordo com a idade no início do uso de TRE	83
Figura 11. Diagrama do modelo simplificado.....	99
Figura 12. Plano de custo-utilidade do tratamento com alfa-galactosidase	119
Figura 13. Análise de sensibilidade determinística.....	119

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros para o diagnóstico da Doença de Fabry	17
Tabela 2. Recomendações para o início da terapia específica em pacientes com mutações clássicas, de início tardio e variante de significado incerto segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia.....	21
Tabela 3. Critérios de não indicação de terapia específica	22
Tabela 5. Pergunta de pesquisa no formato do acrônimo PICOS.....	28
Tabela 6. Estratégias de busca de evidências nas bases de dados	32
Tabela 7. Resumo dos estudos incluídos na RSL	35
Tabela 10. Publicações avaliando alfa-galactosidase incluídas na revisão sistemática de Dib et al. (2016)	40
Tabela 11. Publicações avaliando alfa-galactosidase incluídas na revisão sistemática de Germain et al. (2019)	44
Tabela 12. Resumo dos resultados dos desfechos avaliados no tratamento com alfa-galactosidase nos estudos clínicos e observacionais de pacientes adultos do sexo masculino com Doença de Fabry	51
Tabela 8. Publicações avaliando alfa-galactosidase incluídas na revisão sistemática de Spada et al. (2019)	54
Tabela 9. Publicações avaliando alfa-galactosidase incluídas na revisão sistemática de Germain et al. (2019)	62
Tabela 13. Características dos pacientes com DF com fenótipo clássico e mulheres.....	70
Tabela 14. Resultados de segurança por subtipo de doença da Fabry no estudo de Sasa et al. (2019).....	77
Tabela 15. Características demográficas e clínicas na linha de base dos pacientes incluídos no estudo	79
Tabela 16. Características demográficas e clínicas na linha de base dos pacientes incluídos no estudo	86
Tabela 17. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas de acordo com a ferramenta AMSTAR-2	89
Tabela 18. Qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos de acordo com a ferramenta Newcastle-Ottawa	91
Tabela 19. Certeza da evidência dos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais de acordo com a ferramenta GRADE	93
Tabela 20. Peso médio e dose por faixa etária de alfa-galactosidase	99
Tabela 21. Probabilidades anuais do desenvolvimento de sintomas clínicos em pacientes com Doença de Fabry	101
Tabela 22. AIC e BIC de diferentes modelos paramétricos para risco de morte	102
Tabela 22. Preço proposto para incorporação.....	103
Tabela 23. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo por ciclo para o monitoramento dos pacientes com Doença de Fabry	103
Tabela 24. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para transplante renal em pacientes com Doença de Fabry	106
Tabela 25. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para acompanhamento pós-transplante renal em pacientes com Doença de Fabry	107
Tabela 26. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para perda de enxerto em pacientes com Doença de Fabry	108
Tabela 27. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para doença renal em estágio terminal em pacientes com Doença de Fabry	109
Tabela 29. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para primeiro mês da perda do enxerto em pacientes com Doença de Fabry	110
Tabela 30. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para ciclos seguintes da perda do enxerto em pacientes com Doença de Fabry	111
Tabela 31. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para acidente vascular encefálico em pacientes com Doença de Fabry	112
Tabela 32. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para acidente vascular encefálico com sequela leve em pacientes com Doença de Fabry	112
Tabela 33. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para acidente vascular encefálico com sequela grave em pacientes com Doença de Fabry	113
Tabela 34. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com Doença de Fabry	114

Tabela 35. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para ventilação mecânica em pacientes com Doença de Fabry	114
Tabela 36. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para óbito em pacientes com Doença de Fabry	114
Tabela 37. Valores de utilidade por tipo de tratamento	115
Tabela 38. Parâmetros variados na análise de sensibilidade probabilística	115
Tabela 39. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística	117
Tabela 40. Razão de custo utilidade incremental com o tratamento com alfa-galactosidase	118
Tabela 41. Estimativa da população com doença de Fabry no Brasil	121
Tabela 42. Estimativa da população com doença de Fabry com fenótipo clássico no Brasil	122
Tabela 43. Número de pacientes com doença de Fabry menores de 18 anos e com 18 anos ou mais	122
Tabela 44. Dosagens consideradas para análise de impacto orçamentário	122
Tabela 45. Cenários de taxa de difusão para o uso de alfa-galactosidase	123
Tabela 46. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de alfa-galactosidase para pacientes no cenário 1	123
Tabela 47. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de alfa-galactosidase para pacientes no cenário 2	124
Tabela 48. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de alfa-galactosidase para pacientes cenário 1 em difusão lenta.....	124
Tabela 49. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de alfa-galactosidase para pacientes no cenário 2 em difusão lenta	124
Tabela 50. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de alfa-galactosidase para pacientes no cenário 1 em difusão rápida	125
Tabela 51. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de alfa-galactosidase para pacientes no cenário 2 em difusão rápida	125
Tabela 52. Resultados de impacto orçamentário de TRES com recomendação favorável à incorporação	125

LISTA DE ABREVIATURAS

Alfa-Gal A	Alfa-galactosidase A
AMSTAR-2	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i> , versão 2
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i>
BPS	Banco de Preços em Saúde
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CFDI	<i>Canadian Fabry Disease Initiative</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS
DF	Doença de Fabry
EA	Eventos Adversos
ECG	Eletrocardiografia
ECR	Estudo clínico randomizado
ECNR	Estudo clínico não randomizado
EQ-5D	<i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>
FLAIR	<i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>
FOS	<i>Fabry Outcomes Survey</i>
Gb3	Globotriaosilceramida
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HVE	Hipertrofia do ventrículo esquerdo
LMVi	Índice de massa do ventrículo esquerdo
LSDP	<i>Life Saving Drugs Program</i>
LysoGb3	Globotriaosilesfingosina
MVE	Massa do ventrículo esquerdo
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ON	Óxido Nítrico
OR	<i>Odds ratio</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PMVG	Preço máximo de venda ao governo
PTC	Parecer técnico-científico

rCBF	Fluxo sanguíneo de regiões cerebrais, do inglês <i>regional cerebral blood flow</i>
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RoB 2.0	<i>Risk of bias</i> , versão 2.0
RSL	Revisão sistemática da literatura
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SUS	Sistema Único de Saúde
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TRE	Terapia de reposição enzimática
VE	Ventrículo esquerdo

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia e indicação aprovada em bula: Alfagalsidase (Replagal®) é indicado para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Fabry. O tratamento é feito por administração intravenosa de 0,2mg/kg a cada duas semanas.

Indicação Proposta: Tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com sete anos de idade ou mais.

Descrição da doença: A Doença de Fabry (DF) é um distúrbio metabólico raro (1 para 117.000 nascidos vivos) que afeta crianças e adultos de ambos os sexos. É caracterizada pela mutação no gene *GLA* que resulta na deficiência da atividade enzimática da alfa-galactosidase A, causando acúmulo lisossomal dos substratos da enzima, especialmente da globotriaosilceramida (Gb3). Devido à natureza inespecífica dos sintomas iniciais, como dor neuropática, cansaço, dificuldade visual e auditiva, o diagnóstico é geralmente tardio, leva-se cerca de 14 anos para o diagnóstico correto. O acúmulo de substrato nos lisossomos leva a dano tecidual, culminando ao longo dos anos em disfunções em vários órgãos, insuficiência renal, doenças cardíacas, derrame isquêmico e morte precoce. A doença de Fabry pode ser classificada como “clássica” ou “de início tardio”. A forma clássica apresenta acometimento progressivo de órgãos-alvo, como rins, coração e sistema nervoso central, sendo a forma mais grave e precoce da doença. A DF está associada à morbidade e mortalidade importantes, com impacto significativo na qualidade de vida. Dados sobre a história natural da doença mostram que o paciente não tratado tem expectativa de vida reduzida em até 20 anos. Assim como para demais distúrbios do armazenamento lisossomal, o tratamento padrão consiste na terapia de reposição enzimática (TRE) para evitar a danos irreversíveis nos tecidos e órgãos-alvo da doença.

Necessidades médicas não atendidas: Devido à natureza progressiva e multissistêmica da doença de Fabry, os pacientes enfrentam impactos em órgãos-alvo que contribuem para o agravamento do estado de saúde. A doença cardiovascular afeta aproximadamente 60% dos pacientes que, com o tempo, desenvolvem insuficiência cardíaca, arritmias e infarto agudo do miocárdio. É a principal causa de morte na doença de Fabry, atribuída a 34-54% das mortes em homens e 50-57% das mortes em mulheres. A insuficiência renal afeta aproximadamente 59% dos pacientes do sexo masculino e 38% do sexo feminino. Geralmente, os pacientes começam a desenvolver a insuficiência renal aos 30 anos de idade, mas em alguns casos se inicia ainda na adolescência. Além do acometimento dos órgãos-alvo, cerca de 70% dos pacientes experienciam dor neuropática que se inicia entre os 10 e 17 anos de idade e pode se tornar incapacitante. Atualmente as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) da Doença de Fabry do Ministério da Saúde envolvem apenas a prevenção de complicações ocasionadas pela doença, o tratamento sintomático e a terapia de reabilitação. Já o tratamento específico como a terapia de reposição enzimática, direcionado à causa primária da Doença de Fabry, não está disponível. Dessa maneira, a incorporação da alfagalsidase, que possui 15 anos de registro no Brasil, aos medicamentos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde representa uma mudança de paradigma no tratamento da doença.

Pergunta: O uso de alfafalsidase é seguro, eficaz e efetivo no tratamento de pessoas com sete anos de idade ou mais com Doença de Fabry?

Evidências científicas: Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida para identificar as evidências disponíveis do uso de alfafalsidase nas bases MEDLINE via PubMed, EMBASE, *Cochrane Library*, LILACS e *Web of Science*. Foram encontradas 1.951 publicações. Ao final, foram incluídas sete publicações sendo quatro revisões sistemáticas (uma com metanálise) e três estudos observacionais. Nota-se que a TRE é o padrão atual de tratamento para pacientes com doença de Fabry. Ademais, o tratamento precoce retarda e estabiliza a progressão da doença e tem sido associado a melhores resultados renais e cardíacos, em comparação com o início tardio do tratamento. Além disso, a alfafalsidase mostrou-se uma terapia bem tolerada, além de levar ao aumento do *clearance* de Gb3. Ainda, a alfafalsidase apresentou resultados clinicamente significativos em diferentes aspectos, como redução do nível de dor neuropática, melhora na qualidade de vida, função cardíaca e função renal. Os resultados de eficácia da alfafalsidase quando avaliado em estudos de longo-prazo se mantiveram, sem alterações quanto ao surgimento de eventos adversos significativos. A avaliação da qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos incluídos foi realizada a partir das ferramentas Newcastle-Ottawa e AMSTAR-2.

Avaliação econômica: Foi construído um modelo de Markov comparando o tratamento com alfafalsidase com tratamento de suporte. O custo incremental do uso de alfafalsidase foi de R\$ 4.346.010, traduzidos em uma efetividade incremental de 24,40 QALY. A razão de custo-utilidade incremental foi de R\$ 178.095/QALY.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto incremental estimado do tratamento com alfafalsidase quando comparado ao tratamento de suporte variou de R\$ 212 milhões, para o cenário de difusão lenta, a R\$ 583 milhões para o cenário de difusão rápida em cinco anos.

Recomendações internacionais: Não há processos formais de avaliação de tecnologia em saúde para alfafalsidase nas principais agências de avaliação de tecnologias em saúde, como o *National Institute of Health and Care Excellence*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* e *Scottish Medicines Consortium*. No entanto, é importante ressaltar que nesses países, o acesso a TRE é feito a partir de programas especiais para doenças raras, como por exemplo, o programa *Life Saving Drugs Program* da Austrália. A agência francesa, *Haute Autorité de Santé*, recomendou alfafalsidase positivamente em primeira linha de tratamento para pacientes com doença de Fabry com a pontuação SMR (importante) e ASMR II (importante). Foi encontrada apenas uma recomendação negativa no *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* em 2004 para a população geral de pacientes com DF.

Conclusão: A doença de Fabry, como os demais distúrbios do armazenamento lisossomal, é crônica, progressiva, rara e diagnosticada tardiamente. A progressão lenta da doença impõe algumas dificuldades na geração de evidências como ensaios clínicos randomizados para avaliação de desfechos críticos, como a ocorrência de eventos clínicos em órgãos-alvo. Seria necessário um ensaio clínico muito longo, o que é inviável na prática por

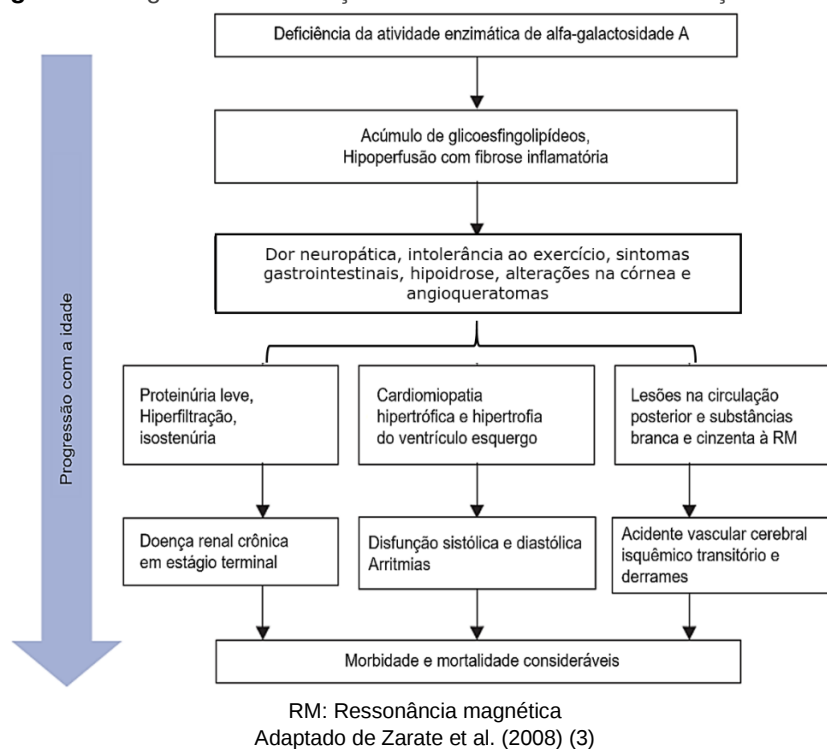
vários aspectos. Por esses motivos, optou-se por apresentar todo o arcabouço de evidências que suportam o uso da alfacalcidol em pessoas com DF, como estudos observacionais de 20 anos de acompanhamento. Os estudos incluídos demonstram que a alfacalcidol é capaz de diminuir a progressão e melhorar sintomas da doença em adultos e crianças. A priorização da população com sete anos de idade ou mais diagnosticada com DF clássica representa um direcionamento de recursos de forma mais estratégica uma vez que a forma clássica é a forma mais grave descrita.

1. CONDIÇÃO CLÍNICA

1.1. História Natural e Características da Doença de Fabry

A Doença de Fabry (DF) é uma doença genética hereditária rara, caracterizada por um distúrbio de armazenamento lisossomal sistêmico com padrão de herança ligado ao cromossomo X causada por mutações no gene *GLA* (1,2). A mutação no *GLA* resulta na deficiência da atividade enzimática da alfa-galactosidase A e, consequentemente, no acúmulo lisossomal de glicoesfingolipídeos, principalmente a globotriaosilceramida (Gb3) (2). O acúmulo progressivo de Gb3 leva à disfunção celular, que, por sua vez, leva à inflamação e fibrose, e consequente disfunção de órgãos, especialmente rins, cérebro e coração. O acúmulo de Gb3 em células endoteliais e células musculares lisas sanguíneas leva a modificações no lúmen dos vasos, com estreitamentos e dilatações, culminando em má perfusão sanguínea, o que também está envolvido no mecanismo de disfunção dos principais órgãos-alvo (coração, rins e sistema nervoso central). Devido à natureza inespecífica dos sintomas (Figura 1), o diagnóstico é geralmente tardio: foram identificadas médias de 13,7 anos e 16,3 anos para o diagnóstico correto de homens e mulheres, respectivamente (3–6).

Figura 1. Progressão e alterações clínicas da DF com o avançar da idade



Por ser uma doença de herança ligada ao X, homens com o gene *GLA* mutado transmitem seu alelo mutado para todas as filhas mulheres. Já as mulheres com um X afetado tem a probabilidade de 50% de transmitirem o alelo afetado aos filhos homens ou mulheres. Quase 100% dos homens com X afetado apresenta DF e,

diferentemente da maioria das doenças ligadas ao X, aproximadamente 70% das mulheres com mutações no gene *GLA* em heterozigose têm manifestações clínicas da DF (4,7).

As mulheres heterozigóticas podem ser afetadas pela DF porque não há correção cruzada entre as células com atividade enzimática normal da alfa-galactosidase A e as células deficientes em enzima (4). Portanto, a expressão da DF em pacientes do sexo feminino depende da mutação específica em *GLA* e, principalmente, do padrão de inativação do cromossomo X em cada órgão (8,9). Dessa maneira, as mulheres podem desenvolver qualquer uma das complicações que são comuns em pacientes do sexo masculino (10). No entanto, as manifestações clínicas podem ser mais variáveis e iniciarem mais tardiamente em comparação com homens com mutações *GLA* semelhantes (10).

A DF pode ser classificada em dois subtipos principais: “clássica” ou “de início tardio”. A manifestação clássica da doença é amplamente descrita para pacientes do sexo masculino. Homens com DF clássica têm pouca ou nenhuma atividade da enzima alfa-galactosidase A, menos de 1% da média normal, enquanto homens com DF de início tardio têm atividade enzimática residual (1). As mulheres podem ser descritas clinicamente desde assintomáticas até como de fenótipo clássico da DF (11).

A correlação entre diversas mutações em *GLA* e a atividade da alfa-galactosidase A já foi demonstrada, com mutações no gene *GLA* que levam a perda completa da função da alfa-galactosidase A associadas à forma clássica da doença. Entretanto, várias mutações, por exemplo às que levam substituição de aminoácidos, podem ocasionalmente ser associadas à DF de início tardio, entretanto a relação entre genótipo e fenótipo não está definida – são as variáveis de significado incerto, VUS (do inglês *variants of uncertain significance*). Nesses casos, e a apresentação da doença pode ser diferente mesmo entre familiares com a mesma mutação em *GLA*. Por este motivo, os especialistas da doença caracterizam a doença de Fabry ‘clássica’ e de ‘início tardio’ não apenas com o teste genético, mas também com a sintomatologia e acometimento de órgãos-alvo (3,4).

O início clínico da doença em pacientes com a forma clássica ocorre na infância ou adolescência e é caracterizado por sintomas difusos como acroparestesias dolorosas, disfunção gastrointestinal com vômitos e diarreia, distrofia da córnea, surdez, cansaço, ausência ou diminuição de sudorese, intolerância ao exercício, lesões cutâneas (angioqueratomas) (1,3,4). A idade de início e a frequência dos sintomas da DF em crianças é apresentada no Quadro 1. As acroparestesias dolorosas são uma das primeiras manifestações da doença e uma das complicações mais incapacitantes. Episódios graves de dor em membros, conhecidas como “crises de Fabry” começam nas mãos e pés e irradiam (3). Pacientes com DF sofrem de neuropatia periférica, anormalidades sensoriais, crises de dor aguda e dor contínua ao longo da vida (12).

Quadro 1. Frequência e idade de início dos sinais e sintomas da doença de Fabry em crianças

Sinais e sintomas	Frequência	Idade de início
<u>Dor</u>	66% (67% meninos, 65% meninas)	- Meninos: 10,1 anos (7,2 anos) - Meninas: 15 anos (8,3 anos)

Disestesia/crise episódica de queimação nas mãos ou nos pés		
<u>Redução da sudorese</u> Hipoidrose ou anidrose	59% (93% meninos, 25% meninas)	Hipoidrose (mediana) • Meninos: 10,1 anos • Meninas: 4,2 anos Anidrose (mediana): • Meninos: 7,8 anos • Nenhum caso para meninas
<u>Sinais da córnea</u> Córnea verticilata	50,8% (36,1% meninos, 65,5% meninas)	• Meninos: 12,1 anos • Meninas: 8,9 anos
<u>Sintomas gastrointestinais</u> Náusea, vômito, dor abdominal inespecífica, constipação intestinal, diarreia.	17,9% (23,2% meninos, 11,4% meninas)	• Meninos: 5 anos • Meninas: 9,5 anos
<u>Calor, frio e intolerância ao exercício</u>	Calor: 38,4% (38,9% meninos, 37,9% meninas) Frio: 17% (16,7% meninos, 17,2% meninas)	Calor (mediana) • Meninos: 7,4 anos • Meninas: 15,7 anos Frio (mediana) • Meninos: 5,0 anos • Meninas: 7,7 anos
<u>Problemas de audição</u> Perda auditiva, zumbido e vertigem.	Perda auditiva confirmada: 21,8% (19,4% meninos, 24,1% meninas) Zumbido: 40% (22,2% meninos, 41,3% meninas) Vertigem: 30,4% (19,4% meninos, 41,4% meninas)	Zumbido (mediana): • Meninos: 10 anos • Meninas: 13,9 anos Vertigem (mediana): • Meninos: 11,8 anos, • Meninas: 13,4 anos Perda auditiva (mediana): • Meninos: 2,7 anos, • Meninas: 14,4 anos
<u>Angioqueratomas</u>	14,2% (19,6% meninos, 7,6% meninas)	Mediana: • Meninos: 9,1 anos • Meninas: 14,4 anos
<u>Sinais renais</u> Hiperfiltração, albuminúria patológica, proteinúria.	Hiperfiltração: desconhecido Microalbuminúria: 13,2% Proteinúria: 19,7%	Microalbuminúria (mediana): • Meninos: 16,5 anos • Meninas: 15,9 anos Proteinúria (mediana): • Meninos: 13,8 anos, • Meninas: 14,1 anos
<u>Sinais cardíacos</u> Anormalidades de condução, disfunção valvular e arritmias.	Anormalidades de condução: 7,6% (8,3% meninos, 6,9% meninas), Doença valvar: 14,9% (5,6% meninos, 24,1% meninas),	Anormalidades de condução: (mediana): • Meninos: 10,3 anos, • Meninas: 16,9 anos

	Arritmias: 4,9% (7,3% meninos, 2,5% meninas)	Doença valvar: (mediana): • Meninos: 8,6 anos, • Meninas: 14,4 anos Arritmias: (mediana): • Meninos de 9,3 anos
--	---	--

Extraído das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Doença de Fabry do Ministério da Saúde (13).

Com o avançar da idade, o acúmulo progressivo de Gb3 leva à insuficiência renal, doença cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e morte precoce (1,2,14). Durante a segunda e a terceira décadas de vida, os sinais de disfunção renal começam a aparecer, com hiperfiltração, microalbuminemia e proteinúria; os pacientes, em geral, desenvolvem doença renal em estágio terminal entre a terceira e quinta décadas de vida (1–3).

No coração, um dos primeiros sinais de envolvimento é o intervalo PR curto, e as manifestações clínicas iniciais são disfunção diastólica leve que progride para sistólica e disfunção ventricular diastólica grave (3). Os sintomas cardíacos incluem falta de ar sob esforço, angina e síncope (15). Sem intervenção, os pacientes estão sobre risco aumentado de arritmias, que são manifestações cardíacas com risco de morte mais comuns em pessoas com DF (3).

A média de idade de início dos sinais cerebrovasculares é de 33,5 anos em homens e 41,4 anos em mulheres. Além disso, a perda auditiva progressiva de alta frequência ocorre por volta da terceira à quinta décadas de vida e outras manifestações como a hipoproteïnemia, varizes e linfedema também ocorrem devido ao acúmulo de Gb3 nos vasos e nódulos linfáticos (2,4,5). Anormalidades endócrinas também podem acometer os pacientes com DF clássica, como por exemplo, o hipotireoidismo autoimune (16,17).

A expectativa de vida é gravemente afetada pela DF. Estima-se que pacientes do sexo masculino e feminino com DF não tratados possuam uma redução de 17 a 20 e 4,6 a 15 anos na expectativa de vida, respectivamente (18–21).

O conceito da terapia de reposição enzimática (TRE) para distúrbios do armazenamento lisossomal surgiu em 1964, com a ideia de que a substância faltante nessas doenças – as enzimas – poderiam ser internalizadas pelas células por endocitose e serem direcionadas para os lisossomos, o local exato onde deveriam agir para diminuir o acúmulo de substratos tóxicos. A primeira TRE comercialmente disponível surgiu na década de 1990 para o tratamento de doença de Gaucher tipo 1 (22). Para a DF, a TRE com a enzima alfa-galactosidase A recombinante é considerada o tratamento-padrão e está disponível na Europa e EUA desde 2001 e 2003, respectivamente (3), e no Brasil a primeira enzima recombinante foi aprovada em 2006. O objetivo do tratamento é diminuir a morbidade e a mortalidade associadas à doença (11).

1.2. Epidemiologia

Estima-se que a prevalência da DF é de 1 a cada 117.000 nascidos vivos de acordo com um estudo australiano que avaliou retrospectivamente casos de distúrbios de armazenamento lisossomal diagnosticados por avaliação da atividade enzimática entre 1980 e 1996 (23). Devido aos sintomas inespecíficos e a apresentação tardia, acredita-se que o subdiagnóstico influencie nos dados de incidência e prevalência da doença (24).

No Brasil, não há muitos estudos sobre a incidência ou prevalência da DF. Em 2017 havia 853 pessoas com DF segundo dados do Instituto Vidas raras, organização de familiares e pacientes com doenças raras (25). Até novembro de 2019, 294 pessoas com DF do Brasil haviam sido incluídas no *Fabry Registry*, 111 homens e 183 mulheres. Para ambos os sexos, aproximadamente metade dos pacientes (49,5%) apresentava fenótipo clássico, o que é semelhante ao encontrado para os 6.933 indivíduos com DF incluídos no *Fabry Registry* (26). Esse estudo de registro internacional coleta dados de pessoas com DF desde 2005, atualmente provenientes de 279 centros em diferentes países da América do Norte, América do Sul, Europa, Ásia e Oceania¹ (NCT00196742).

Com relação a prevalência da doença em pacientes em diálise, um estudo transversal de âmbito nacional realizado em 854 centros de diálise brasileiros com 36,442 pessoas em diálise revelou prevalência geral de 0,19%. Apesar de a maioria das pessoas testadas serem do sexo masculino, a prevalência foi maior em mulheres (65,1% dos casos). Os sinais mais prevalentes da doença foram: doença cardíaca (60,6%), hipoidrose (42,3%) intolerância ao frio e calor (28,2%) e crises de dor (26,8%) (27). Por meio de anamnese, 1.214 parentes de pessoas com DF identificadas no estudo foram considerados possíveis pacientes com DF, desses 9,47% foram diagnosticados com a doença, a maioria (66,10%) mulheres (28).

1.3. Diagnóstico

A DF é suspeita em pacientes com sinais diagnósticos específicos, como angioqueratoma na pele ou ectasia vascular na mucosa bucal ou conjuntival (2). O início e a progressão da doença podem ser determinados por diagnósticos clínico, laboratorial e genético. Em relação ao diagnóstico clínico, as anormalidades inespecíficas, mas importantes, indicativas da doença são: neuropatia dolorosa, hipoidrose, insuficiência renal, particularmente se associada a proteinúria, anormalidades cardíacas como, por exemplo, cardiomiopatia hipertrófica progressiva com disfunção diastólica, arritmias, doenças valvulares e estenoses das artérias coronárias, e acidente vascular cerebral (29). É importante ressaltar que em pacientes pediátricos, da mesma maneira, os sintomas não são específicos, no entanto a dor é o sintoma mais marcante, manifestando-se com fadiga, ansiedade e depressão (13).

Um diagnóstico presumido de DF deve ser confirmado pela descoberta de baixa atividade de alfa-galactosidase A em leucócitos ou fibroblastos. Geralmente, níveis abaixo de 20% do normal já indicam diagnóstico

¹ Informações disponíveis do ClinicalTrials.gov em 21/06/2022 (NCT00196742).

de DF e a atividade abaixo de 35% deve levar à suspeita (30). No entanto, os ensaios de atividade enzimática nem sempre são informativos para mulheres com DF, particularmente aquelas com inativação do X desfavoravelmente distorcida, uma vez que as mulheres geralmente apresentam atividade enzimática ligeiramente reduzida devido à inativação aleatória do cromossomo X (31). A detecção de concentrações plasmáticas e urinárias elevadas de Gb3 e globotriaosilesfingosina (lysoGb3), uma forma desacilada da Gb3, podem ser utilizadas para confirmar o diagnóstico (1,32).

A análise molecular direta é simples, devido ao pequeno tamanho do gene, e permite a caracterização precisa da mutação do gene GLA (1). É importante ressaltar que a triagem de indivíduos com histórico familiar de DF ou programas de triagem neonatal podem ser as únicas maneiras práticas de identificar os pacientes antes do desenvolvimento dos sintomas. Além disso, o rastreamento de pacientes em grupos de alto risco que podem estar exibindo sintomas de DF de início tardio, mas que não foram diagnosticados, pode ser fundamental para otimizar o manejo da doença.

No Brasil, em maio de 2021 foi sancionada a Lei 14.154 que amplia de seis para 53 o número de doenças ou condições avaliadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (teste do pezinho). A lei passou a vigorar em maio de 2022, mas a implementação ocorrerá em cinco etapas com a ampliação escalonada da lista de doenças triadas. Os distúrbios de armazenamento lisossomal serão incluídos na terceira etapa da implementação (33).

Na

Tabela 1 estão sumarizados os parâmetros utilizados para o diagnóstico da DF publicados no consenso de especialistas brasileiros da Sociedade Brasileira de Nefrologia.

Tabela 1. Parâmetros para o diagnóstico da Doença de Fabry

Diagnóstico da Doença de Fabry	
Homens	Mulheres
Mutação GLA + atividade de alfa-galactosidase $\leq$ 5% dos valores normais	Mutação GLA + deficiência ou baixa atividade de alfa-galactosidase A
$\geq$ um sinal / sintoma característico de DF* OU GL3 plasmático ou urinário elevado ou lysoGb3 ($> 1,8$ ng/ML) OU um membro da família com diagnóstico definitivo de DF com a mesma mutação em GLA OU Alterações histológicas sugestivas de depósitos lisossômicos em órgãos-alvo**	

* Como por exemplo, dor neuropática, córnea *verticilata* ou angioqueratomas;** rins, pele e coração; GLA: α -galactosidase A; DF: Doença de Fabry; lysoGb3: globotriaosilesfingosina; GL3: globotriaosilceramida.

Adaptado de Silva et al. (2021) (11)

2. Diretrizes de Tratamento

2.1 Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento (DDT) da Doença de Fabry do Ministério da Saúde

A DDT da DF do Ministério da Saúde (MS) foi publicada em 2021 e orientam o diagnóstico clínico, laboratorial e molecular da doença e o controle sintomático e prevenção de complicações, uma vez que a TRE não é disponibilizada aos pacientes no Sistema Único de Saúde. As principais condutas recomendadas pela DDT são apresentadas no Quadro 2 (13).

Quadro 2. Principais manifestações clínicas da Doença de Fabry e opções de tratamentos de suporte ou sintomáticos segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Doença de Fabry do Ministério da Saúde

Manifestação		Conduta
Aconselhamento genético	-	Deve estar disponível para todos os indivíduos e seus familiares.
Prevenção	Crises dolorosas	Orientação quanto aos possíveis desencadeantes como, por exemplo, exercícios físicos, mudanças de temperatura e estresse emocional.
	Alto risco de eventos cardiovasculares	Como ocorre na população geral, tanto pacientes masculinos ou femininos devem ter fatores de risco como hipertensão, dislipidemia e diabetes, tratados adequadamente. Ver o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1 e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes

Manifestação		Conduta
		Melito Tipo 2, do Ministério da Saúde,
Sistema Nervoso	Dor neuropática	Uso de analgésicos durante as crises; uso de anticonvulsivantes para tratamento da dor crônica. Tratamento do evento deve ocorrer de acordo com o preconizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica, do Ministério da Saúde
	Doença neurovascular, Acidente Vascular Encefálico	Instituição do tratamento padrão, considerando o uso de antiagregantes plaquetários e estatinas. Tratamento do evento deve ocorrer de acordo com o preconizado nas linhas de cuidado de AVC na Rede de Atenção às Urgências e Emergências do Ministério da Saúde
Renal	Proteinúria	Uso de IECAs nos estágios iniciais e nos pacientes sem estenose da artéria renal. O uso de antagonistas do receptor da angiotensina também deve ser considerado como opção de tratamento.
	Insuficiência renal crônica	Diálise e transplante para doença avançada e conforme as indicações usuais. Consultar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia

Manifestação		Conduta
		na doença Renal Crônica - reposição de ferro, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia na doença Renal Crônica – alfaepoetina e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica,
Cardiovascular	Hipertensão arterial sistêmica	Uso de IECAs e antagonistas do receptor da angiotensina.
	Dislipidemia	Uso de estatinas.
	Arritmias	Uso de medicamentos, marca-passo e desfibrilador conforme tratamento padrão.
	Insuficiência cardíaca	Tratamento padrão.
Psiquiátrica	Depressão, ansiedade e abuso de fármacos	Encaminhamento ao psiquiatra, centro especializado em tratamento de dor ou uso antidepressivos conforme critérios usuais.
Otorrinolaringológica	Náusea relacionadas à vertigem	Uso de metoclopramida
Gastrointestinal	Dispepsia	Orientações dietéticas; uso de inibidor da bomba de prótons.
	Retardo do esvaziamento gástrico	Orientações dietéticas; uso de metoclopramida.
Reabilitação		Aos pacientes que necessitarem, como por exemplo, àqueles com sequelas neurológicas.

AVC: Acidente Vascular Cerebral; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina

Adaptado das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Doença de Fabry do Ministério da Saúde (13).

2.2 Consenso Brasileiro da doença de Fabry

O Comitê de doenças raras (Comdora) da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) publicou em 2021 um consenso de DF desenvolvido por um painel de especialistas brasileiros cujo objetivo foi padronizar as recomendações sobre o diagnóstico, rastreamento e tratamento de pacientes adultos e pediátricos com DF baseadas na experiência dos especialistas e em evidências científicas. O consenso ressalta que o manejo de pacientes com DF deve ser personalizado, considerando a história natural da doença, o início precoce do tratamento quando indicado e uso de medidas adjuvantes para o monitoramento dos pacientes (11). Recomendam critérios para início da terapia específica (TRE) tendo em vista a alta probabilidade de benefício clínico associada a um baixo risco de efeitos adversos. No consenso, são citadas as TRE (alfagalsidase e betagalsidase) e as chaperonas como alternativas de tratamento para esses pacientes (11).

Além disso, são apresentadas recomendações para o início da terapia específica em pacientes adultos com DF a depender da variante genética, como mostrado na Tabela 2.

Tabela 2. Recomendações para o início da terapia específica em pacientes com mutações clássicas, de início tardio e variante de significado incerto segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia

Doença de Fabry clássica	Doença de Fabry de início tardio ou VUS
Paciente do sexo masculino sintomático ou assintomático - terapia deve ser considerada e apropriada para todos os pacientes, em qualquer idade de apresentação; Paciente do sexo feminino sintomática - terapia deve ser considerada para pacientes com sintomas sugerindo envolvimento renal comprovadamente pela DF por meio da proteinúria/albuminúria não atribuível a outras causas e evidência de disfunção renal; Paciente do sexo feminino assintomática - terapia deve ser considerada se houver evidência laboratorial, histológica ou de imagem de lesão renal, como diminuição da TFG ($< 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$) persistente; RAC $> 30 \text{ mg/g}$; biópsia renal com fusão dos processos podocitários ou glomeruloesclerose acompanhada de inclusões moderadas ou graves de GL3 nos diferentes tipos de células renais.	Pacientes masculinos e femininos terapia deve ser considerada e apropriada se houver evidência laboratorial, histológica ou de imagem de lesão renal, mesmo na ausência de sintomas típicos da DF.

DF: Doença de Fabry; GL3: globotriaosilceramida; TFG: taxa de filtração glomerular; RAC: relação albumina/creatinina; VUS: variante de significado incerto.

Adaptado de Silva et al. (2021) (11).

Ao longo do consenso, os especialistas também ressaltam que o aconselhamento do geneticista ou outro especialista em DF deve auxiliar na interpretação da patogenicidade de qualquer variante de significado incerto, que indivíduos com polimorfismos benignos bem caracterizados não devem ser tratados e que na ausência de

patologia tecidual ou sintomas clínicos relacionados à DF, a terapia pode não ser apropriada, principalmente em mulheres (11).

O consenso também contém critérios para não indicação e de suspensão do tratamento desses pacientes com terapia específica. Dentre os critérios de suspensão do tratamento, os autores destacam a má aderência, perda de seguimento ou vontade do paciente, além da presença de reações graves à TRE ou por troca de medicamento. Os critérios de não indicação estão apresentados na Tabela 3 (11).

Tabela 3. Critérios de não indicação de terapia específica

Critérios de não indicação para o tratamento/Classe de recomendação (homens e mulheres)	
• DRC sem opção de transplante renal, em combinação com IC avançada - NYHA IV (CLASSE IIA) • indicação primária renal: DRC estágio 5 (CLASSE IIA) • DF avançada ou outras comorbidades em que a expectativa de vida é inferior a 1 ano (CLASSE IIB) • declínio cognitivo severo de qualquer causa (CLASSE IIB) • outras condições em que o benefício da terapia não é favorável (CLASSE III) • reações anafiláticas com uso de TRE associado à presença de IgE (CLASSE III)	

DF: Doença de Fabry; DRC: doença renal crônica; IC: insuficiência cardíaca; NYHA: *New York Heart Association*; TRE (terapia de reposição enzimática).

Adaptado de Silva et al. (2021) (11).

2.3 Inglaterra – NHS

Diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes adultos com doença de Fabry na Inglaterra e protocolo de tratamento de crianças com distúrbios do armazenamento lisossomal no âmbito do *National Health Service* inglês.

O *National Health Service* (NHS) da Inglaterra possui Procedimentos Operacionais Padrão que orientam o diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes adultos com DF. A TRE (alfagalsidase ou beta-agalsidase) está disponível às pessoas com diagnóstico confirmado. Nos Procedimentos Operacionais Padrão é ressaltado que não há nenhum estudo que aborde qual é o melhor momento para se iniciar a terapia de reposição enzimática, entretanto, por se tratar de um distúrbio crônico e progressivo, é sugerido que a terapia seja iniciada em pacientes do sexo masculino com DF clássica no momento do diagnóstico. Enquanto em pacientes dos sexos feminino e masculino (com DF de início tardio) a terapia seja iniciada de acordo com critérios propostos na diretriz, como por exemplo, evidência de doença renal. Os Procedimentos ainda contemplam medidas de efetividade e segurança que devem ser avaliadas durante todo o tratamento dos pacientes utilizando terapia de reposição enzimática, além de parâmetros clínicos e laboratoriais que devem ser avaliados (34).

As especificações dos cuidados especializados para crianças com distúrbios do armazenamento lisossomal no âmbito do NHS descrevem que a TRE está disponível para as crianças com DF, bem como as seguintes avaliações/testes: avaliação cardiológica com ecocardiograma (ECG) de 24 horas; excreção de proteína na urina,

avaliação da função renal por taxa de filtração glomerular; ressonância magnética do cérebro; avaliação oftalmológica; audiologia; inserção de cateter para TRE; e acesso à equipe de dor crônica (35).

2.4 Austrália

Diretrizes para o tratamento da Doença de Fabry no âmbito do *Life Saving Drugs Program* da Austrália

Na Austrália, as diretrizes para o tratamento da DF fornecem orientações para que pacientes diagnosticados com DF tenham acesso ao tratamento medicamentoso – alfa-galactosidase, beta-galactosidase, migalastate - subsidiado pelo governo australiano por meio do programa *Life Saving Drugs Program* (LSDP). Para receber o tratamento os pacientes devem ter diagnóstico confirmado da DF por meio de comprovação da deficiência da atividade da enzima alfa-galactosidase A ou por meio de mutações genéticas conhecidas por provocar deficiência nessa enzima. Além disso, os pacientes devem satisfazer **pelo menos um dos critérios determinados pelas diretrizes** (36):

- a) Doença renal relacionada a Fabry
Confirmação por biópsia renal é recomendada para todos os pacientes.

Pacientes masculinos:

- albumina anormal ($>20 \mu\text{g}/\text{min}$), conforme determinado por 2 amostras separadas, com pelo menos 24 horas de intervalo; e/ou
- excreção anormal de proteínas ($>150 \text{ mg}/24 \text{ horas}$); e/ou
- albumina: índice de creatinina maior que o limite superior do normal, em 2 amostras separadas, com intervalo mínimo de 24 horas; e/ou
- doença renal devido ao acúmulo prolongado de glicosíngolipídios nos rins.

Pacientes do sexo feminino:

- proteinúria $>300 \text{ mg}/24 \text{ horas}$ com evidência clínica de progressão.
- doença renal devido ao acúmulo prolongado de glicosíngolipídios nos rins.

- b) Doença cardíaca relacionada a Fabry
Confirmação por biópsia miocárdica é recomendada para excluir outras causas de hipertrofia cardíaca.

Hipertrofia ventricular esquerda, evidenciada por ressonância magnética cardíaca ou dados de ecocardiograma, na ausência de hipertensão. Se a hipertensão estiver presente, ela deve ser tratada de forma otimizada por pelo menos 6 meses antes da apresentação de um pedido através deste critério.

Arritmia significativa com risco de vida ou defeito de condução.

- c) Doença vascular isquêmica
Evidenciada em testes objetivos sem outra causa ou fatores de risco identificados.

- d) Dor crônica não controlada

Dor crônica não controlada apesar do uso de doses máximas de analgésicos e antiepilépticos apropriados para neuropatia periférica. Os pacientes que atendem a esse critério devem fornecer evidências contínuas do efeito, por meio da ingestão de analgésicos, diário de dor, carta-resumo do médico assistente.

O médico responsável pelo caso pode optar pelo tratamento medicamentoso mais adequado para tratar o paciente, no entanto, as diretrizes determinam que todos os pacientes que são iniciados com um medicamento por meio do LSDP devem permanecer com o mesmo medicamento por um período de pelo menos 12 meses, a menos que haja evidência clínica objetiva de deterioração clínica contínua ou eventos adversos significativos (36).

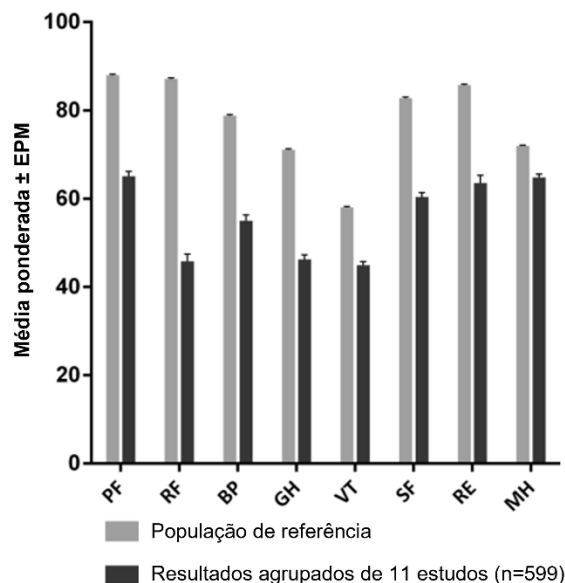
3. Carga da Doença e Necessidades Médicas Não Atendidas

A disfunção em órgãos e sistemas decorrente do acúmulo de Gb3 nas células está relacionada a morbidade e mortalidade importantes (1,2). As pessoas com DF clássica começam a apresentar sintomas na infância e adolescência, com crises de dor neuropática, hipoidrose, sintomas gastrintestinais, intolerância ao exercício e menor desempenho escolar, muito possivelmente devido a alterações na córnea, perda auditiva e absenteísmo devido às crises de dor e demais sintomas. Com o passar dos anos, danos microvasculares e nos órgãos-alvo levam, principalmente, à doença renal crônica, doenças cardíacas e acometimento cerebrovascular (3).

A doença cardiovascular afeta aproximadamente 60% dos pacientes que, com o tempo, desenvolvem insuficiência cardíaca, arritmias e infarto agudo do miocárdio (37). É a principal causa de morte na doença de Fabry, atribuída a 34-54% das mortes em homens e 50-57% das mortes em mulheres (18,19). A insuficiência renal afeta aproximadamente 59% dos pacientes do sexo masculino e 38% do sexo feminino (18). Geralmente, os pacientes começam a desenvolver a insuficiência renal aos 30 anos de idade, mas em alguns casos se inicia ainda na adolescência (18,38–40). Além do acometimento dos órgãos-alvo, cerca de 76% dos pacientes do sexo masculino e 64% dos pacientes do sexo feminino experienciam dor neuropática que se inicia aos 9,4 e 16,9 anos de idade, respectivamente, e pode se tornar incapacitante (41).

Uma revisão sistemática avaliou a qualidade de vida de pessoas com DF em comparação à qualidade de vida da população geral. Resultados agrupados de 11 estudos que avaliaram a qualidade de vida utilizando os questionários gerais SF-36 e RAND-36, considerados similares, revelaram que pessoas com DF têm piores resultados em comparação à população geral do Reino Unido em todos os oito domínios das ferramentas: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental (Figura 2). Estudos que compararam a qualidade de vida de pessoas com DF à da população geral utilizando o questionário geral EQ-5D também mostraram qualidade de vida pior entre os indivíduos (42).

Figura 2. Resultados agrupados dos domínios de SF-36 de 11 estudos que compararam a qualidade de vida de pessoas com DF a da população geral



EPM: Erro padrão da média; BP: dor (*bodily pain*); GH: estado geral da saúde (*general health*); MH: saúde mental (*mental health*); PF: funcionamento físico (*physical functioning*); RE: aspectos emocionais (*role emotional*); RF: aspectos físicos (*role physical*); SF: funcionamento social (*social functioning*); VT: vitalidade (*vitality*)
Adaptado de Arends et al. (2015) (42)

Doença renal e maior gravidade da doença estão relacionadas à pior qualidade de vida entre as pessoas com DF. Um estudo realizado em um centro alemão acompanhou pacientes de 2001 a 2009. Foi demonstrado que a qualidade de vida relacionada à saúde era pior quão mais avançada era a doença renal (43). Resultados de 116 adultos de 26 crianças com DF da Holanda mostraram correlação negativa entre a utilidade e a gravidade da doença classificada pelo *Mainz Severity Score Index* em assintomática, acromparestesia/sintomática, uma complicação, e múltiplas complicações (44). Uma análise do *Fabry Outcome Survey*² (FOS), estudo de registo internacional que acompanhou pessoas com DF de 2001 a 2021, revelou que pacientes com sintomas gastrointestinais tem pior qualidade de vida relacionada à saúde que pacientes sem esses sintomas (45).

Complicações cardíacas, cerebrovasculares ou múltiplas foram associadas a utilidades significativamente menores em comparação com aqueles pacientes que não apresentavam envolvimento de órgãos. Somado a isso, a maioria dos pacientes com DF apresenta dor neuropática (76% dos homens e 64% das mulheres) desde precocemente (9,4 e 16,9 anos, respectivamente) (46). **Esta morbidade reflete em um diminuição da expectativa de vida de até 20 e 15 anos para homens e mulheres com DF**, respectivamente (18–21).

A terapia de reposição enzimática é o padrão atual de tratamento para pacientes com DF, independentemente da mutação causadora da doença (47,48). O consenso publicado pela Sociedade Brasileira

² Informações disponíveis do ClinicalTrials.gov em 22/06/2022 (NCT03289065).

de Nefrologia recomenda que o tratamento de pessoas do sexo masculino com DF clássica sintomáticos ou assintomáticos sejam tratados assim que possível (idade indicada em bula). Para mulheres, o tratamento deve ser iniciado com a presença de sintoma ou a demonstração de lesão em órgão-alvo (11). Essas recomendações encontram ressonância nas diretrizes elaboradas por médicos líderes de opinião de sete subespecialidades dos EUA (48).

Atualmente as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) da Doença de Fabry do Ministério da Saúde envolvem apenas a prevenção de complicações ocasionadas pela doença, o tratamento sintomático e a terapia de reabilitação. Já o tratamento específico como a terapia de reposição enzimática, direcionado à causa primária da Doença de Fabry, não está disponível (13). Dessa maneira, a incorporação da alfa-galactosidase, que possui 15 anos de registro no Brasil, aos medicamentos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde representa uma mudança de paradigma no tratamento da doença (49).

4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Alfagalsidase (Replagal®) é uma forma recombinante da enzima alfa-galactosidase A e é produzida em linhagem celular humana para conferir um perfil de glicosilação humana que possa influenciar a captação pelos receptores de manose-6-fosfato na superfície das células alvo (49).

4.1 Indicação

Alfagalsidase é indicado para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry (49).

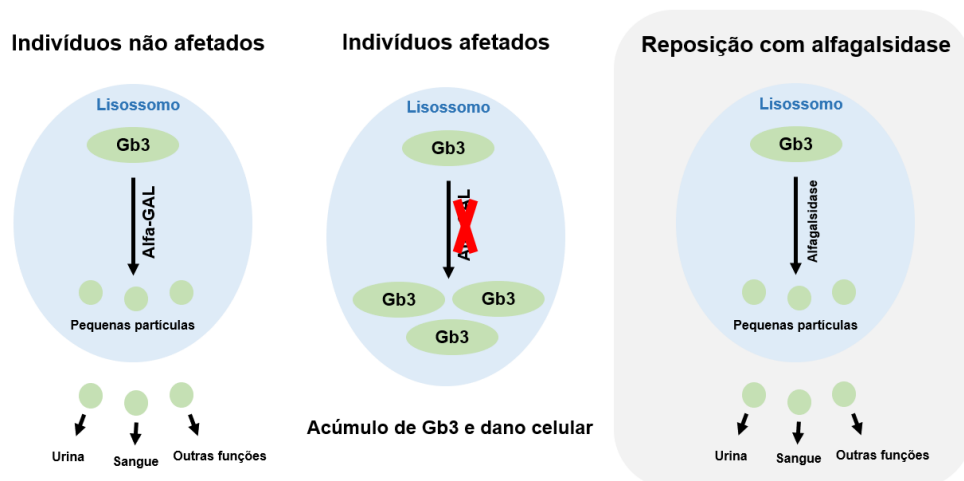
4.2 Posologia

A posologia recomendada para o uso de alfagalsidase é de 0,2 mg/kg a cada duas semanas por infusão intravenosa com duração de até 40 minutos (49).

4.3 Mecanismo de Ação

A terapia de reposição enzimática com alfagalsidase consiste em normalizar os níveis de alfa-Gal A no organismo dos pacientes, reduzindo assim os níveis plasmáticos de Gb3 e, conseqüentemente, o acúmulo progressivo nos órgãos-alvo. A alfagalsidase age no organismo realizando a hidrólise de Gb3 plasmático e dentro de diversos tecidos (Figura 3) (49).

Figura 3. Desenho esquemático do funcionamento celular em indivíduos não afetados e afetados pela Doença de Fabry e a função da reposição enzimática nesses pacientes



Adaptado de STAR-G (2020) (50)

5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

5.1 Revisão Sistemática da Literatura

Métodos

Por meio de uma revisão sistemática, todas as evidências científicas disponíveis sobre a alfa-galactosidase foram pesquisadas. Para a realização da revisão sistemática, as "Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde" (51) e as recomendações do "*Handbook for systematic reviews of Cochrane interventions*" foram seguidas. (52)

Preliminarmente foi realizada uma busca por estudos que avaliassem a alfa-galactosidase em pacientes com doença de Fabry, excluindo aqueles com variante de significado incerto. Não foram encontrados estudos com mulheres adultas que declarassem o genótipo. Dessa forma, e entendendo que os resultados do tratamento de pessoas com DF de início tardio podem ser menos expressivos que o efeito do tratamento em pacientes com variantes clássicas, optou-se por buscar e apresentar as evidências existente para crianças, homens e mulheres. Dito isso, a elaboração da estratégia de busca e a execução da revisão foram realizadas a partir do estabelecimento da questão de pesquisa, cuja estrutura encontra-se na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

Tabela 4. Pergunta de pesquisa no formato do acrônimo PICOS

P	População	Indivíduos com diagnóstico confirmado de doença de Fabry com sete anos de idade ou mais
I	Intervenção	Alfa-galactosidase
C	Comparador	Placebo ou tratamento de suporte ou sem braço de comparação
O	Outcomes (Desfechos)	<u>Eficácia para pacientes pediátricos:</u> Desfechos críticos: níveis plasmáticos e urinários de Gb3; índice de massa do ventrículo esquerdo; taxa de filtração glomerular; proteinúria; avaliação da dor (por exemplo pelo <i>Brief Pain Inventory</i>); eventos cardiovasculares, neurológicos e renais; escores de qualidade de vida; mortalidade. Desfechos importantes: avaliação da surdez; testes de tolerância ao exercício (por exemplo teste de caminhada de seis minutos); sintomas gastrointestinais; intolerância ao calor e ao frio; avaliação do suor. <u>Eficácia para pacientes adultos:</u> Desfechos críticos: eventos cardiovasculares, neurológicos e renais; escores de qualidade de vida; mortalidade. Desfechos importantes: índice de massa do ventrículo esquerdo, duração de QRS; taxa de filtração glomerular; proteinúria; níveis plasmáticos e urinários de Gb3; avaliação da dor (por exemplo pelo Brief

		Pain Inventory); sintomas gastrointestinais; avaliação da surdez; avaliação do suor. Segurança: Eventos adversos graves relacionados com a administração do medicamento; óbitos
S	Studies (Estudos)	Revisões sistemáticas (com ou sem metanálise), estudos observacionais

A questão de pesquisa definida foi: “O uso de alfa-galactosidase é seguro, eficaz e efetivo no tratamento de pessoas com sete anos de idade ou mais com Doença de Fabry?”

Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão:

Para a realização da revisão sistemática, a população-alvo selecionada consistiu em pessoas com diagnóstico confirmado da doença de Fabry com sete anos de idade ou mais. Seguindo as recomendações das "Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde" (51), priorizou-se a seleção de revisões sistemáticas de maior qualidade. Foram considerados para inclusão estudos observacionais do tipo coorte (prospectivo ou histórico) e ensaios clínicos randomizados, ou não publicados após a data de busca das revisões encontradas.

Critérios de exclusão:

Estudos *in vitro* ou com modelos animais, opiniões de especialistas, resumos de congressos e revisões narrativas foram excluídos. Além disso, que apresentassem qualquer outra característica fora do especificado na pergunta PICOS tornaram os estudos inelegíveis.

Comparadores

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para Doença de Fabry, não existe tratamento específico para a modificação do curso da doença incorporado no SUS, sendo utilizados apenas tratamentos de suporte nos pacientes com DF. Desta forma, seguindo as recomendações "Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde" (65), considerou-se adequado selecionar como comparador o melhor cuidado de suporte dos pacientes com DF.

Desfechos

Em 2021, especialistas em doença de Fabry de 16 países, incluindo o Brasil, se reuniram para estabelecer um consenso sobre os desfechos a serem avaliados em futuros ensaios clínicos que avaliem medicamentos para o tratamento de adultos com DF. Os desfechos a serem avaliados que alcançaram consenso entre os especialistas

são mostrados no Quadro 3. As maneiras de avaliar esses desfechos e outros são apresentados no Adaptado de Moreno-Martinez et al. (2021) (53)

Quadro 4 (53).

Quadro 3. Desfechos apropriados para ensaios clínicos de medicamentos para doença de Fabry em adultos segundo consenso de especialistas

Desfechos primários	Desfechos secundários	Desfechos exploratórios
Desfechos cardíacos	Desfechos renais	Desfechos gastrointestinais
Desfechos cardíacos clínicos	Qualidade de vida	Dor
Desfechos renais	Desfechos clínicos compostos	Tolerância ao exercício
Desfechos renais clínicos	Desfechos cardíacos clínicos	
Desfechos clínicos compostos	Desfechos renais clínicos	
Qualidade de vida		

Adaptado de Moreno-Martinez et al. (2021) (53)

Quadro 4. Forma de avaliação de desfechos em ensaios clínicos de doença de Fabry em adultos

Desfecho por órgão/manifestação	Forma de avaliação
Desfechos renais	TFG medida por medicina nuclear ou produto não radioativo TFG estimada por CKD-EPI Proteinúria 24 h
Desfechos neurológicos	Eventos clínicos de acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório
Qualidade de vida	Questionário multidimensional
Desfechos cardíacos	Índice de massa do ventrículo esquerdo Eventos clínicos cardíacos
Tolerância ao exercício	Teste de função cardiopulmonar
Desfecho de substrato	LysoGb3 plasmático
Desfechos gastrointestinais	Escala de diarreia Escala gastrointestinal multidimensional
Desfechos de dor	Escala de dor <i>Brief Pain Inventory</i> (BPI)
Outros desfechos	Depósitos de Gb3 em tecidos

Adaptado de Moreno-Martinez et al. (2021) (53)

Não houve consenso entre os especialistas com relação à importância da avaliação de substrato (LysoGb3) (53). Enquanto alguns estudos mostraram não haver associação entre esse biomarcador e desfechos clínicos, outros mostraram que mudanças nos níveis de LysoGb3 estão associadas a alterações na massa ventricular esquerda, espessura do septo interventricular ou ao desenvolvimento de lesões da substância branca (54).

Seguindo o exposto, a idade de apresentação dos sintomas, como demonstrado no Quadro 1 da seção de Características da Doença, e o fato de que não foram encontradas recomendações específicas para a avaliação de crianças com DF na literatura científica, a seleção e a classificação de desfechos avaliados nessa revisão sistemática buscaram refletir a história natural da doença, bem como os desfechos anteriormente considerados nas avaliações de TRE para DF (25,55). Nesse sentido, sabe-se que o acúmulo de glicosíngolípídeos é progressivo, iniciando com a alteração de biomarcadores até a ocorrência de eventos clínicos, como AVC e doença renal crônica, os quais ocorrem mais tarde no curso da DF (3). Dessa forma, em crianças espera-se que a TRE melhore os níveis de substrato, e marcadores de função renal. De forma conservadora, adotaram-se desfechos clínicos para essa população. Em adultos, além de melhora desses biomarcadores, espera-se que a TRE evite a ocorrência de eventos clínicos.

Por isso, os desfechos foram assim classificados:

Eficácia para pacientes pediátricos

Desfechos críticos: níveis plasmáticos e urinários de Gb3; índice de massa do ventrículo esquerdo e duração de QRS; taxa de filtração glomerular; proteinúria; avaliação da dor (por exemplo pelo *Brief Pain Inventory*); eventos cardiovasculares, neurológicos e renais; escores de qualidade de vida; mortalidade.

Desfechos importantes: avaliação da surdez; testes de tolerância ao exercício (por exemplo teste de caminhada de seis minutos); sintomas gastrointestinais; intolerância ao calor e ao frio; avaliação do suor.

Eficácia para pacientes adultos

Desfechos críticos: eventos cardiovasculares, neurológicos e renais; escores de qualidade de vida; mortalidade.

Desfechos importantes: índice de massa do ventrículo esquerdo, duração de QRS; taxa de filtração glomerular; proteinúria; níveis plasmáticos e urinários de Gb3; avaliação da dor (por exemplo pelo *Brief Pain Inventory*); sintomas gastrointestinais; avaliação da surdez; avaliação do suor.

Para a avaliação de da segurança de alfa-galactosidase foram avaliadas a ocorrência de eventos adversos graves relacionados com a administração do medicamento e óbitos.

Estratégia de Busca e Bases de Dados

A estratégia de busca foi elaborada de acordo com a base a ser pesquisada utilizando termos *Medical Subject Headings* (MeSH), ou correlatos, e sinônimos correlatos (em inglês, *entry-terms*) para localizar e recuperar as evidências disponíveis. Além disso, as possíveis variações gráficas utilizadas no inglês britânico e americano foram utilizadas na estratégia de busca para aumentar a sensibilidade da busca. A busca foi realizada no dia 31/05/2022 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), EMBASE (*Excerpta Medica dataBASE*), Cochrane Library, LILACS (*Latin American and Caribbean Health Science Literature*) e Web of Science. Adicionalmente, buscas manuais foram feitas em todas as referências dos estudos incluídos, com o intuito de capturar todas as publicações que avaliaram o uso da alfa-galactosidase. As pesquisas incluíram estudos publicados até maio de 2022.

As estratégias eram compostas por termos como “alfa agalsidase”, “agalsidase alfa”, “replagal”, combinados com operador OR. Não foram aplicadas restrições de idioma ou data de publicação. As estratégias de buscas completas utilizadas para cada base de dados estão apresentadas na **Erro! Fonte de referência não encontrada.6**.

Tabela 5. Estratégias de busca de evidências nas bases de dados

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados em 30/05/2022
Embase	('agalsidase alfa'/exp OR 'agalsidase alfa':ti,ab,kw OR 'agalsidase-alpha':ti,ab,kw OR 'recombinant alfa-galactosidase a':ti,ab,kw OR 'recombinant alpha-galactosidase a':ti,ab,kw OR 'replagal':ti,ab,kw OR 'alfagalsidase':ti,ab,kw OR 'alphagalsidase':ti,ab,kw OR 'alfa-agalsidase':ti,ab,kw OR 'alpha-agalsidase':ti,ab,kw) AND [embase]/lim	1079
Lilacs	("Agalsidase alfa") OR ("Agalsidase-alpha") OR ("Recombinant alfa-galactosidase A") OR ("Recombinant alpha-galactosidase A") OR ("Replagal") OR ("Alfagalsidase") OR ("Alphagalsidase") OR ("Alfa-agalsidase") OR ("Alpha-agalsidase")	7
MedLine via PubMed	((((((("Agalsidase alfa"[Supplementary Concept]) OR ("Agalsidase alfa"[Text Word])) OR ("Agalsidase-alpha"[Text Word])) OR ("Recombinant alfa-galactosidase A"[Text Word])) OR ("Recombinant alpha-galactosidase A"[Text Word])) OR ("Replagal"[Text Word])) OR ("Alfagalsidase"[Text Word])) OR ("Alphagalsidase"[Text Word])) OR ("Alfa-agalsidase"[Text Word])) OR ("Alpha-agalsidase"[Text Word]))	314
The Cochrane Library	("Agalsidase alfa"):ti,ab,kw OR ("Agalsidase-alpha"):ti,ab,kw OR ("Recombinant alfa-galactosidase A"):ti,ab,kw OR ("Recombinant alpha-galactosidase A"):ti,ab,kw OR ("Replagal"):ti,ab,kw OR ("Alfagalsidase"):ti,ab,kw OR ("Alphagalsidase"):ti,ab,kw OR ("Alfa-agalsidase"):ti,ab,kw OR ("Alpha-agalsidase"):ti,ab,kw	54

Web of Science	TS=("Agalsidase alfa") OR TS=("Agalsidase-alpha") OR TS=("Recombinant alfa-galactosidase A") OR TS=("Recombinant alpha-galactosidase A") OR TS=("Replagal") OR TS=("Alfagalsidase") OR TS=("Alphagalsidase") OR TS=("Alfa-agalsidase") OR TS=("Alpha-agalsidase")	497
-----------------------	---	-----

Seleção dos estudos

Os estudos recuperados das bases de dados foram agrupados no software EndNote® para agrupar as referências e eliminar as duplicatas. Em seguida, as referências foram adicionadas ao Rayyan® (56) para a seleção dos estudos elegíveis. Tanto na Fase 1 quanto na Fase 2 os estudos foram avaliados, com cegamento, por dois revisores independentes, sendo analisados inicialmente o título e o resumo e, na Fase 2 avaliou-se o texto completo. Ademais, a divergência entre dois avaliadores sobre a inclusão ou não das publicações foram resolvidas por um terceiro revisor.

Qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada segundo as diretrizes do Ministério da Saúde (51). A qualidade dos estudos observacionais foi avaliada utilizando a ferramenta NewCastle Ottawa (57). A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada utilizando a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2 (AMSTAR-2) (58).

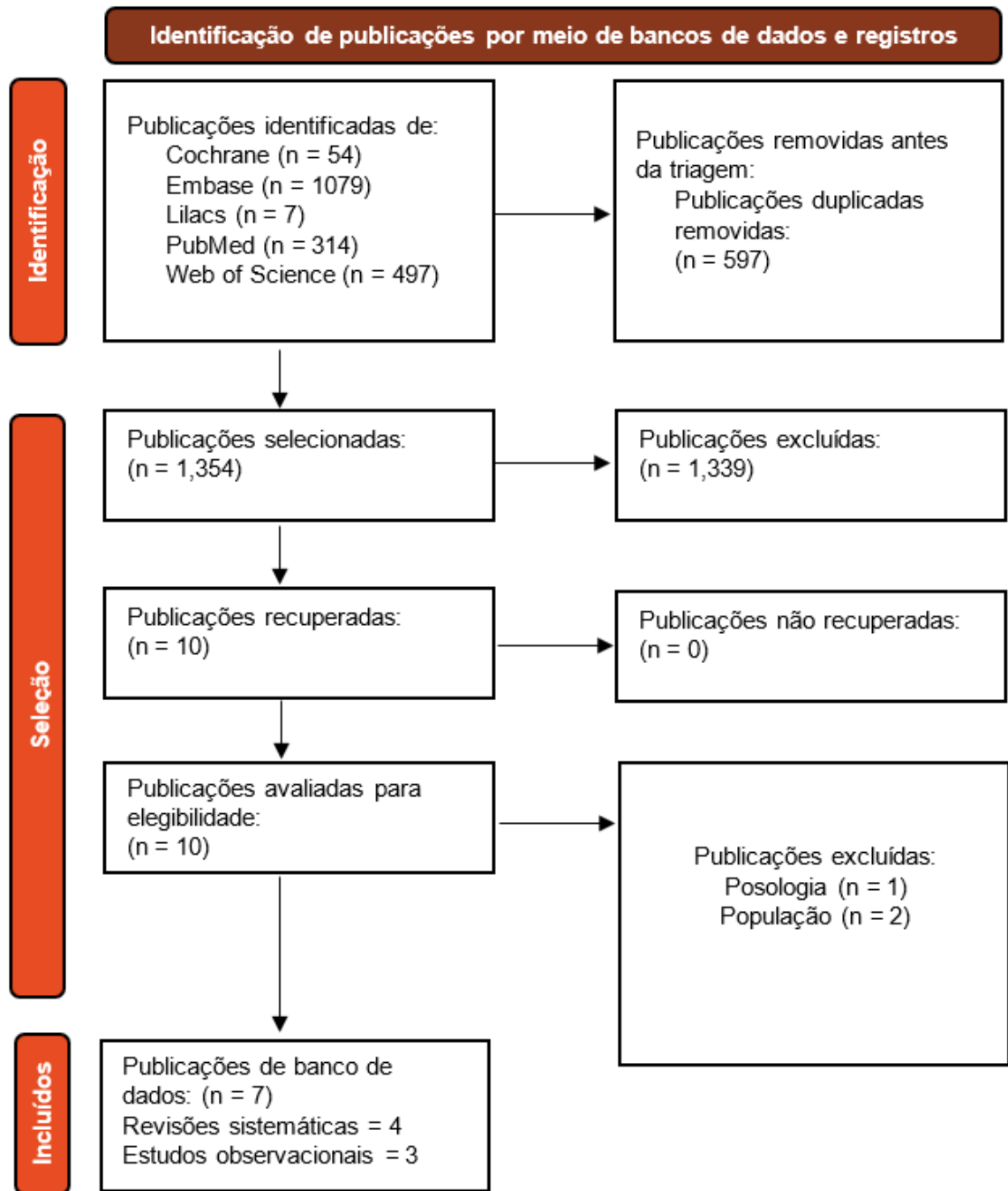
Certeza da evidência

A ferramenta recomendada para a classificação da certeza da é o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (59), o qual deve ser aplicado para estudos primários (ensaios clínicos e estudos de mundo-real). Não há recomendação sobre a avaliação da certeza da evidência para estudos secundários, como revisões sistemáticas. Dessa forma, para esses estudos, a avaliação da certeza da evidência foi realizada de forma qualitativa tendo em conta a qualidade metodológica das revisões sistemáticas e a avaliação que seus autores fizeram da qualidade da evidência por eles incluída.

Resultados

Por meio de buscas em bases de dados eletrônicas, foram encontradas 1.951 publicações. Foram retiradas 597 duplicatas após o envio para o software EndNote®. Em seguida, foram aplicados os critérios de elegibilidade nos 1.354 títulos e resumos. Destas, dez publicações foram para leitura completa. Após a leitura completa, foram incluídas quatro revisões sistemáticas e três estudos observacionais (Figura 4).

Figura 4. Fluxograma Prisma



Adaptado de Page et al. 2021 (60)

Tabela 6. Resumo dos estudos incluídos na RSL

Autor, ano	Tipo de estudo	Pacientes incluídos (n)	Comparadores (n)	Principais resultados	Risco de viés/Qualidade metodológica
Spada et al. (2019) (61)	RSL	Pacientes pediátricos (61)	Sem comparador (comparação antes e depois)	Desfechos críticos: - Níveis de Gb3: houve redução nos níveis plasmáticos e urinário; - Desfechos renais: não houve diferenças significativas nos níveis de TFGe, de albuminúria e proteinúria embora tenha ocorrido diminuição dos níveis; - Desfechos cardíacos: diminuição não estatisticamente significativa em pacientes do sexo masculino na massa do ventrículo esquerdo e nos resultados do eletrocardiograma - Desfechos de dor: melhora estatisticamente significativa em desfechos de dor nos pacientes do sexo masculino; Desfechos importantes Não houve mudanças estatisticamente significativas nos resultados gastrointestinais, na avaliação do teste de tolerância ao exercício e na função auditiva.	AMSTAR-2 Qualidade metodológica criticamente baixa
Germain et al. (2019) (62)	RSL	Pacientes do sexo feminino (62)	Sem comparador (comparação antes e depois)	Desfechos importantes: - Níveis de Gb3: redução significativa em níveis plasmáticos e urinários; - Desfechos renais: não houve diferenças significativas nos níveis de TFGe, de albuminúria e proteinúria; - Desfechos cardíacos: diminuição estatisticamente significativa da massa do ventrículo esquerdo e espessura da parede ventricular esquerda - Desfechos de dor: melhora estatisticamente significantes em desfechos de dor; - Não houve mudanças significativas nos resultados gastrointestinais nem na avaliação do teste de tolerância ao exercício.	AMSTAR-2 Qualidade metodológica criticamente baixa
Dib et al. (2016) (63)	RSL + MA	Pacientes do sexo masculino com fenótipo clássico (41)	Placebo	Níveis de Gb3: Alterações na concentração de Gb3 no plasma e tecido. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento na concentração plasmática de Gb3 (-2,07; IC 95% -6,64 a 2,50) entre os grupos de tratamento em relação às subcategorias: sedimento	AMSTAR-2 Qualidade metodológica alta

Autor, ano	Tipo de estudo	Pacientes incluídos (n)	Comparadores (n)	Principais resultados	Risco de viés/Qualidade metodológica
				urinário Gb3 (-812,00; IC 95% -1897,83 a 273,83) e rim (-2,50; IC 95% -9,47 a -4,47).	
Germain et al. (2019) (64)	RSL	Pacientes adultos do sexo masculino (64), e	Placebo/sem comparador	Desfechos críticos: - Qualidade de vida: melhoras na qualidade de vida. Desfechos importantes - Níveis de Gb3: redução significativa em níveis plasmáticos e urinários; redução não estatisticamente significativos em células renais e cardíacas; - Desfechos renais: redução significativa da TFGe no grupo placebo em comparação a alfa-galactosidase; Sem diferença nos níveis de albuminúria e proteinúria. - Desfechos cardíacos: diminuição estatisticamente significativa da massa do ventrículo esquerdo e espessura da parede ventricular esquerda. - Desfechos de dor: melhora estatisticamente significante em desfechos de dor ou melhoras não estatisticamente significativa em acroparestesias. Diminuição estatística ou nenhuma mudança na sudorese; Diminuição estatisticamente significativa na densidade das fibras nervosas intraepidérmicas; Melhora no limiar de frio/quente; Melhora estatisticamente significativa em sintomas vestibulares/auditivos e estabilização da audição; Diminuição no fluxo cerebral; e, melhora de dor abdominal, constipação, náuseas e vômitos	AMSTAR-2 Qualidade metodológica criticamente baixa
Sasa et al. (2019) (65)	Estudo fase IV	Pacientes homens com fenótipo clássico (238)	Sem comparador (comparação antes e depois)	Desfechos críticos - Qualidade de vida: Não foi observada diferença entre a linha de base e a última visita, 3 anos	Newcastle-Ottawa Qualidade moderada

Autor, ano	Tipo de estudo	Pacientes incluídos (n)	Comparadores (n)	Principais resultados	Risco de viés/Qualidade metodológica
				Desfechos importantes - Desfechos renais: Redução no número de pacientes que receberam diálise após o início do registro; - Níveis de Gb3: Redução significativa nos níveis plasmáticos de Gb3 nos pacientes sem terapia prévia de TRE e manutenção nos pacientes com terapia prévia; Aumento significativo nos níveis após um ano, mas redução após três anos de acompanhamento; Redução significativa nos níveis plasmáticos de Gb3 entre a primeira e a última consulta; Redução nos níveis urinários de Gb3 entre a primeira e a última consulta; - Desfechos renais: variação na TFG _e entre -2,88 e +1,00 (mL/ min/ 1,73m ²); - Desfechos cardíacos: aumento no índice de massa ventricular esquerda apenas após quatro anos de tratamento; Segurança Medicamento bem tolerado em que cerca de 2,9% dos pacientes apresentaram eventos adversos graves	
Parini et al. (2020) (66)	Observacional	Pacientes adultos do sexo masculino	Sem comparador	As pontuações médias±DP do FOS-MSSI na linha de base aumentaram com a idade de 9,8±7,2 na coorte 1 para 24,7±11,4 na coorte 3. A coorte 3 apresentou o valor da média±DP da linha de base mais baixo para TFG _e (87,1±29,0 mL/min/1,73m ²) e valores de média ± DP mais altos para proteinúria (801,9 ± 952,6 mg/dia) e iMVE (56,7 ± 16,0 g/m ² ,7) entre as três coortes. A avaliação das taxas médias anuais de alteração na TFG _e , proteinúria e iMVE não revelou diferenças significativas em nenhum parâmetro para a coorte 1. Para a coorte 2, a proteinúria e o iMVE permaneceram estáveis,	Newcastle-Ottawa Qualidade moderada

Autor, ano	Tipo de estudo	Pacientes incluídos (n)	Comparadores (n)	Principais resultados	Risco de viés/Qualidade metodológica
				enquanto a TFGe se deteriorou significativamente anualmente ($-1,12$ mL/min/1,73m ² ; $p < 0,001$). A coorte 3 demonstrou deteriorações anuais significativas na TFGe ($-2,60$ mL/min/1,73m ² ; $p < 0,001$), proteinúria ($+34,10$ mg/dia; $p < 0,001$) e IMVE ($+0,59$ g/m ² ,7; $p = 0,001$).	
Feriozzi et al. (2020) (67)	Observacional	Pacientes adultos do sexo masculino e feminino	Sem comparador	O risco de evento cardiovascular foi maior no subgrupo com HVE versus IMVE normal no início do estudo (HR = 1,57; IC 95%, 1,21-2,05; $p < 0,001$), mas o risco de evento renal foi semelhante entre os 2 subgrupos (HR = 1,90; IC 95%, 0,94-3,85; $p = 0,074$). Entre os 1.093 pacientes (551 homens; 542 mulheres) com dados de TFGe disponíveis, 433 (40%) tiveram TFGe baixa e 660 (60%) tiveram uma TFGe normal na linha de base. O subgrupo com TFGe baixa no início do estudo teve um risco significativamente maior de um evento cardiovascular (HR = 1,33; IC 95%, 1,04–1,70; $p = 0,021$) ou um evento renal (HR = 5,88; IC 95%, 2,73–12,68 ; $p < 0,001$) em comparação com pacientes com TFGe normal no início do estudo.	Newcastle-Ottawa Qualidade moderada

RSL: Revisão sistemática da literatura; MA: Metanálise; ECR: Estudo clínico randomizado; ECNR: Estudo clínico não randomizado; Gb3: globotriaosilceramida; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; rCBF: fluxo sanguíneo de regiões cerebrais, do inglês *regional cerebral blood flow*.

5.2 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Revisões Sistemáticas

Ao todo, quatro RSL foram incluídas. Duas delas avaliaram o uso da alfafalsidase em homens com fenótipo clássico da DF, sendo elas conduzidas entre 2012 e 2019 (63,64,68). Uma revisão sistemática de 2017 avaliou os efeitos da alfafalsidase em pacientes pediátricos (61) e a outra avaliou os efeitos da terapia em pacientes do sexo feminino (62). A seguir, elas estão apresentadas de forma qualitativa.

- **Dib et al. (2016) (63) COCHRANE LIBRARY (Adultos dos sexo masculino)**

Dib et al. (2016) conduziram uma revisão sistemática para avaliar a eficácia e segurança da alfafalsidase para o tratamento da DF. Foram incluídos dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebos (69,70). Os estudos tiveram duração de seis meses, sendo que em Hughes et al. (2008) houve um acompanhamento adicional de 24 meses (70). Ambos os ensaios recrutaram apenas homens hemizigóticos e incluíram ao todo 41 participantes (Tabela 7).

Tabela 7. Publicações avaliando alfa-galactosidase incluídas na revisão sistemática de Dib et al. (2016)

Estudo (ano)	Tipo de estudo	Grau da evidência*	Dose	Duração em meses	Pacientes tratados	Desfechos avaliados
Hughes et al. (2008) (70)	Ensaio clínico	1 ^a	0,2 mg/kg	6	7	Níveis de Gb3 plasmáticos, urinários e cardíacos, HVE, ECG e função auditiva
Schiffmann et al (2001)(69)	Ensaio clínico	1 ^a	0,2 mg/kg	6	14	Fluxo sanguíneo cerebral, HVE, dor, testes sensoriais e níveis de Gb3

Gb3: globotriaosilceramida; TFG: Taxa de filtração glomerular estimada; ECG: eletrocardiograma; HVE: hipertrofia ventricular esquerda. *O grau da evidência é definido da seguinte maneira: estudo controlado randomizado grau 1^a; Ensaio clínico de braço único grau 1c; Ensaio controlado randomizado de grau 1^a/c com extensão aberta do braço; Estudo observacional prospectivo grau 2; Estudo observacional retrospectivo grau 3; Série de casos de grau 4; Relato de caso grau 5. Adaptado de Dib et al. (2016) (63)

Desfecho crítico

○ Qualidade de vida

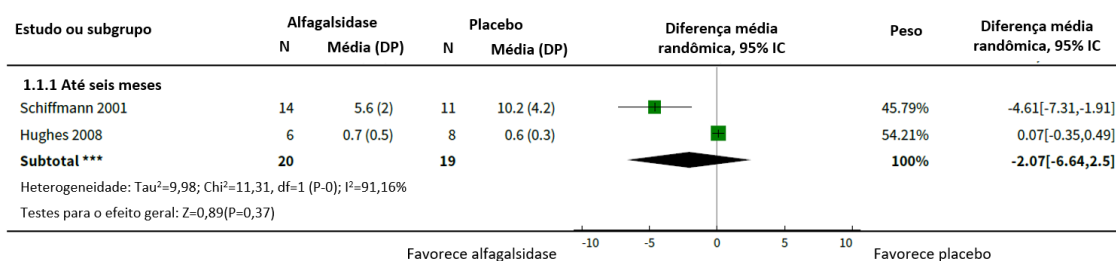
A avaliação do impacto da dor na qualidade de vida utilizando o BPI demonstrou não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas subcategorias estudadas em mais de um mês e até três meses (-0,90; IC 95% -2,73 a 0,93) e em mais de três meses e até cinco meses (-1,80; IC 95% -3,77 a 0,17). No entanto, em mais de cinco meses e até seis meses, uma diferença significativa favorecendo a alfafalsidase foi observada (-2,10; IC 95% -3,92 a -0,28).

Desfechos importantes

○ Níveis de Gb3

Em seis meses, os dois estudos relataram alterações na concentração de Gb3 no plasma e tecido. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento na concentração plasmática de Gb3 (-2,07; IC 95% -6,64 a 2,50) entre os grupos de tratamento em relação às subcategorias: sedimento urinário Gb3 (-812,00; IC 95% -1897,83 a 273,83) e rim (-2,50; IC 95% -9,47 a -4,47).

Figura 5. Gráfico de floresta da metanálise de comparação da concentração plasmática de Gb3 entre os grupos de tratamento alfafalsidase versus placebo.



95% IC: intervalo de confiança de 95%; DP: Desvio padrão.
Adaptado de Dib et al. (2016) (63)

Hughes et al. (2008) relatou uma diferença estatisticamente significativa entre os participantes que receberam alfafalsidase e os que receberam placebo para níveis miocárdicos de Gb3 em mais de três meses e até seis meses (0,07; IC 95% -0,35 a 0,49) (70).

○ Avaliação da dor

A gravidade da dor foi avaliada por meio do BPI no estudo de Schiffmann et al. (2001) e houve uma diferença estatisticamente significativa favorecendo os participantes do grupo

alfagalsidase quando comparados ao grupo placebo em todas as subcategorias estudadas por mais de um mês e até três meses (-2,10; IC 95% -3,79 a -0,41), por mais de três meses e até cinco meses (-1,90; IC 95% -3,65 a -0,15), e em mais de cinco meses e até seis meses (-2,00; IC 95% -3,66 a -0,34) (69).

- **Desfechos renais**

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo alfagalsidase e o grupo placebo nas subcategorias depuração da creatinina no final do tratamento (10,30; IC 95% -15,37 a 35,97), depuração da inulina (- 0,50; IC 95% -21,36 a 20,36), glomérulos com alargamento mesangial em até seis meses (-14,70; IC 95% -36,72 a 7,32), glomeruloesclerose segmentar em até seis meses (3,80; IC 95% -2,35 a 9,95) e glomérulos obsoletos em até seis meses (6,50; IC95% -8,93 a 21,93).

- **Desfechos cardíacos**

Em relação aos parâmetros ecocardiográficos, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para a espessura média da parede ventricular (-0,79; IC 95% -3,62 a 2,04), diâmetro interno ventricular (diastólico) (-3,70; IC 95% -11,73 a 4,33), diâmetro interno ventricular (sistólico) (-2,70; IC 95% -9,91 a 4,51) e fração de ejeção ventricular (1,88; IC95% -4,68 a 8,44).

Avaliação da qualidade dos estudos incluídos e conclusões dos autores

Em relação a avaliação da qualidade das evidências Dib e colaboradores (2016) para o estudo conduzido por Hughes e colaboradores (2008) avaliaram os domínios de processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas e mensuração dos desfechos alocação com risco de viés incerto, pois de acordo com os autores, com as informações do estudo publicado não há como avaliar o processo de randomização utilizado e avaliar se houve diferenças entre as características de base entre os grupos. Os outros domínios foram avaliados como de baixo risco de viés. Já para o estudo conduzido por Schiffmann e colaboradores (2001) os autores avaliaram apenas o domínio que aborda os dados faltantes do desfecho como incerto, os outros domínios foram considerados como de baixo risco de viés.

Os autores concluem que a TRE com alfagalsidase mostrou benefício no tratamento de adultos do sexo masculino com DF para os desfechos de depósito de Gb3 e qualidade de vida relacionada à dor.

- **Germain et al. (2019) (64) (Adultos dos sexo masculino)**

Germain et al. (2019) conduziram uma revisão sistemática avaliando o uso da alfa-galactosidase em pacientes adultos do sexo masculino. Os desfechos selecionados para análise incluíram: níveis plasmáticos e urinários de Gb3 e lyso-Gb3, histologia de Gb3, medidas de função renal e cardíaca, morfologia cardíaca, efeitos do uso do medicamento no Sistema Nervoso Autônomo (SNA), Sistema Nervoso Periférico (SNP) e Sistema Nervoso Central (SNC), sintomas gastrointestinais, dor e dados de qualidade de vida. Ao todo foram incluídos 16 ensaios clínicos e 15 estudos observacionais (Tabela 8).

Tabela 8. Publicações avaliando alfa-galactosidase incluídas na revisão sistemática de Germain et al. (2019)

Estudo (ano)	Tipo de estudo	Grau da evidência*	Dose	Duração em meses	Pacientes tratados	Desfechos reportados
Clarke et al. (2007)(71)	Ensaio clínico	1a	0,2 mg/kg	2,5	18	Níveis de Gb3 plasmáticos
Goker-Alpan et al (2015) (72)	Ensaio clínico	1c	0,2 mg/kg	24	55	Níveis de Gb3 plasmáticos e urinários, e níveis plasmáticos de lyso-Gb3
Goláň et al. (2009) (73)	Ensaio clínico	1a	0,2 mg/kg	12	26	Níveis de Gb3 plasmáticos e HVE
Haiioff et al. (2003) (74)	Ensaio clínico	1a/c	0,2 mg/kg	24 - 30	7	Função auditiva
Hughes et al. (2008) (70)	Ensaio clínico	1a/c	0,2 mg/kg	30	7	Níveis de Gb3 plasmáticos, urinários e cardíacos, TGFe, HVE, fração de ejeção e ECG
Jardim et al. (2004) (75)	Ensaio clínico	1c	0,2 mg/kg	12	7	Exame neurológico, ataque isquêmico transitório e derrame
Jardim et al. (2006)(76)	Ensaio clínico	1c	0,2 mg/kg	24	7	Acroparestesia, exame neurológico e desfechos gastrointestinais
Moore et al. (2001)(77)	Ensaio clínico	1a	0,2 mg/kg	6	14	Fluxo sanguíneo cerebral

Moore et al. (2002)(78)	Ensaio clínico	1a	Não especificado	6	14	Fluxo sanguíneo cerebral
Palla et al. (2003)(79)	Ensaio clínico	1c	0,2 mg/kg	12	5	Função auditiva
Pastores et al. (2007)(80)	Ensaio clínico	1c	0,2 mg/kg	6	22	Níveis de Gb3 plasmáticos e urinários, e níveis plasmáticos de lyso-Gb3
Schiffmann et al. (2001)(69)	Ensaio clínico	1a	0,2 mg/kg	5,5	14	Níveis de Gb3 plasmáticos,urinários e renais, TGFe, proteinúria, ECG e dor
Schiffmann et al. (2003)(81)	Ensaio clínico	1c	0,2 mg/kg	30- 36	26	Função do suor, dor e SNP nervo sensitivo
Schiffmann et al. (2006) (82)	Ensaio clínico	1c	0,2 mg/kg	12 – 18	26	TGFe e SNP nervo sensitivo
Schiffmann et al. (2006) (83)	Ensaio clínico	1c	0,2 mg/kg	48 – 54	14	Níveis de Gb3 plasmáticos e urinários, TGFe, proteinúria, ataque isquêmico transitório e derrame
Schiffmann et al. (2015)(84)	Ensaio clínico	1c	0,2 mg/kg	<120	12	Níveis de Gb3 plasmáticos e urinários, TGFe e SNP nervo sensitivo
Beck et al. (2015)(85)	Observacional	3	0,2 mg/kg	60	360	TGFe e HVE
Bongiorno et al. (2003)(86)	Observacional	2	0,2 mg/kg	12	4	Proteinúria, função do suor e dor

Feriozzi et al. (2009)(87)	Observacional	3	0,2 mg/kg	36	115	TGFe e proteinúria
Feriozzi et al. (2012)(88)	Observacional	3	0,2 mg/kg	88,8	134	TGFe e proteinúria
Gupta et al. (2008)(89)	Observacional	2	0,2 mg/kg	36	22	Função do suor
Hoffmann et al. (2007)(45)	Observacional	3	0,2 mg/kg	24	345	Desfechos gastrointestinais
Hoffmann et al. (2007)(90)	Observacional	3	0,2 mg/kg	≤36	345	Dor
Hughes et al. (2011)(91)	Observacional	3	0,2 mg/kg	≥48	172	TGFe, proteinúria, HVE, função do suor, dor, desfechos gastrointestinais e qualidade de vida
Kampmann et al. (2015)(92)	Observacional	3	0,2 mg/kg	130 (mediana)	24	TGFe, proteinúria, HVE, fração de ejeção, ECG e espessura da parede do ventrículo esquerdo
Kaneski et al. (2006)(93)	Observacional	2	0,2 mg/kg	≤55	73	Ataque isquêmico transitório e derrame
Lin et al. (2014)(94)	Observacional	3	0,2 mg/kg	12 -112	9	Níveis plasmáticos de lyso-Gb3, TGFe, albuminúria e HVE
Schiffmann et al. (2007)(95)	Observacional	2	0,2 mg/kg	24 - 48	12	Níveis de Gb3 plasmáticos e urinários, TGFe, proteinúria e função do suor

Sergi et al. (2010)(96)	Observacional	2	0,2 mg/kg	51,5 (25 – 73)	11	Dor e função auditiva
Smid et al. (2011)(97)	Observacional	3	0,2 mg/kg	64,8	Não relatado	Níveis plasmáticos de lyso-Gb3, TGFe e qualidade de vida
Tsuboi et al. (2012)(98)	Observacional	2	0,2 mg/kg	12	4	HVE e espessura da parede do ventrículo esquerdo
Whitfield et al. (2005)(99)	Observacional	2	0,2 mg/kg	12	6	Níveis de Gb3 urinários e dor

Gb3: globotriaosilceramida; TFG: Taxa de filtração glomerular estimada; ECG: eletrocardiograma; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; SNP: sistema nervoso periférico. *O grau da evidência é definido da seguinte maneira: estudo controlado randomizado grau 1a; Ensaio clínico de braço único grau 1c; Ensaio controlado randomizado de grau 1a/c com extensão aberta do braço; Estudo observacional prospectivo grau 2; Estudo observacional retrospectivo grau 3; Série de casos de grau 4; Relato de caso grau 5. Adaptado de Germain et al. (2019)(64)

Desfechos críticos

- **Qualidade de vida (64)**

Um estudo observacional relatou melhorias não significativas nas pontuações de saúde do questionário EuroQol de cinco dimensões e na escala visual analógica EuroQol para os pacientes em uso de alfafalsidase (91). Um outro estudo observacional não relatou nenhuma mudança nos níveis de energia relatados pelos próprios usuários usando o *36-Item Short Form Health Survey* para os pacientes tratados com o medicamento (100).

Desfechos importantes

- **Nível de Gb3 (64)**

O tratamento com a alfafalsidase foi associado a uma redução plasmática de Gb3 estatisticamente significativa (69–71,80,83). Sendo que em dois ensaios clínicos (69,70) houve uma diminuição significativa no Gb3 plasmático no braço da alfafalsidase em comparação com nenhuma alteração no grupo placebo. Além disso, em um estudo observacional (100) quatro pacientes com anticorpos para alfafalsidase apresentaram uma redução no Gb3 plasmático após 12 meses.

Houve redução dos níveis urinários de Gb3 em cinco ensaios clínicos (69,70,72,80,83), diminuição significativamente estatística dos níveis urinários de Gb3 no grupo utilizando alfafalsidase quando comparado ao placebo (70), diminuição dos níveis para o grupo utilizando alfafalsidase e aumento nos níveis urinários no grupo placebo (69). Ademais, um estudo apresentou níveis urinários de Gb3 aumentados para pacientes positivos para anticorpos (100), um ensaio clínico com 24 meses de acompanhamento relatou redução significativa dos níveis plasmáticos de lysoGb3 (72). Em relação aos níveis de Gb3 em células cardíacas, um ensaio clínico relatou que seis pacientes tratados com o medicamento tiveram redução não significativa no acúmulo de Gb3 nas células do miocárdio, enquanto oito pacientes no grupo de placebo tiveram um aumento dos níveis (70).

- **Desfechos renais (64)**

Um ensaio clínico relatou a diminuição significativa da TFGe no grupo placebo em comparação ao grupo alfafalsidase.(69) Resultado esse demonstrado por outros estudos.(82,87,88,97) No entanto, em um ensaio clínico a TFGe foi significativamente maior em

comparação com a linha de base em sete pacientes que receberam a alfafalsidase, enquanto os pacientes que receberam placebo não apresentaram alterações.(70) O mesmo resultado, não estatisticamente significativo, foi encontrado na TFG_e após seis meses (80). Ademais, o declínio na TFG_e reduziu em pacientes utilizando o medicamento quando comparados aos pacientes do grupo placebo ou não tratados em um ensaio clínico em que os pacientes foram acompanhados por 48-54 meses (69,83) e em dois estudos observacionais. (71,85) Apenas um estudo observacional relatou TFG_e estabilizada em pacientes após 10 anos. (92)

A alfafalsidase foi, em geral, associada ao não efeito sobre a proteinúria. (69,71,83,86–88,92) Um estudo observacional, que relatou o impacto de 10 anos de tratamento com alfafalsidase, não observou alterações em pacientes sem proteinúria basal, mas um aumento estatisticamente significativo na proteinúria naqueles com proteinúria pré-existente no início do estudo. (92) Somente um estudo observacional relatou aumento, estatisticamente significativo, na proteinúria, mas em pacientes com doença renal crônica estágio 1. (88)

- **Desfechos cardíacos (64)**

Em um dos ensaios clínicos a avaliação do índice de massa ventricular esquerda em pacientes que utilizaram a alfafalsidase mostrou uma redução significativa na MVE em comparação com o grupo placebo. (70) Em um estudo observacional a MVE diminuiu significativamente nos 22 pacientes com HVE basal (91). Outro estudo observacional, que relatou o impacto de 10 anos de tratamento com alfafalsidase, demonstrou que não houve alteração no índice de massa ventricular esquerda em pacientes sem HVE basal, mas uma diminuição estatisticamente significativa no índice em pacientes com HVE basal (92). Entretanto, um outro estudo observacional relatou que embora a progressão da HVE tenha reduzido em comparação com pacientes não tratados, ainda houve aumento significativo (85).

Em relação a espessura da parede ventricular esquerda, apenas um estudo observacional, que incluiu pacientes com hipertrofia leve, relatou uma diminuição estatisticamente significativa na espessura após 10 anos de tratamento com a alfafalsidase (92).

Nos dois estudos que avaliaram a fração de ejeção do ventrículo esquerdo – um ensaio clínico e um estudo observacional- não houve relato de nenhuma alteração da fração de ejeção com o uso de alfafalsidase. E, apenas dois ensaios clínicos relataram uma diminuição na duração do QRS com o uso de alfafalsidase (69,70).

- **Desfecho de dor (64)**

Melhorias na dor neuropática/acroparestesia foram observadas em pacientes tratados com alfafalsidase em um ensaio clínico e em um estudo observacional(76,86). Em contraste, três estudos observacionais não relataram mudanças estatisticamente significativas nos escores de dor (91,96,99).

- **Função do suor (64)**

Para função do suor, dois estudos clínicos e dois estudos observacionais relataram melhorias na sudorese com o uso de alfafalsidase (76,81,86,91). Sendo que um estudo clínico relatou que após 24 a 72 horas de uma única infusão de alfafalsidase houve uma melhora temporária estatisticamente significativa na função do suor, que retornou aos níveis de tratamento pré-infusão após sete dias (81). Entretanto, dois estudos observacionais não relataram nenhuma mudança na sudorese (89,95).

- **Sensibilidade do nervo (64)**

Dois estudos clínicos também avaliaram a sensibilidade do nervo mediante uso da alfafalsidase. Para mais, após 12–18 meses de acompanhamento houve uma redução estatisticamente significativa na densidade das fibras nervosas intraepidérmicas e nenhuma mudança nos limiares térmicos em 26 pacientes e quando os mesmos 26 pacientes foram acompanhados por 30–36 meses, houve uma redução estatisticamente significativa nos limiares de detecção de frio e calor (81,82).

- **Função auditiva (64)**

As melhorias nos sintomas vestibulares/auditivos foram descritas em um ensaio clínico (74). Em um dos ensaios clínicos os pacientes que receberam placebo experimentaram um declínio maior na audição em comparação com o grupo tratado, mas a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa (74). No entanto, quando todos os pacientes que receberam placebo passaram a receber a alfafalsidase houve uma melhora na audição (74). Ademais, um estudo observacional relatou estabilização da audição em 11 pacientes acompanhados por 25-73 meses (96), um ensaio clínico demonstrou não haver mudança no exame neurológico com o uso do medicamento (75) e dois ensaios clínicos relataram diminuição no fluxo sanguíneo cerebral no grupo alfafalsidase e aumento no grupo de placebo (77,78).

- **Resultados gastrointestinais (64)**

Sintomas gastrointestinais, de dor e dados de qualidade de vida também foram avaliados na revisão sistemática. A melhora nos resultados gastrointestinais - dor abdominal, constipação, náuseas e vômitos - com o uso da alfa-galactosidase foi relatada em um ensaio clínico e dois estudos observacionais (45,76,91).

Em um ensaio clínico, 14 pacientes tratados com alfa-galactosidase experimentaram uma diminuição na dor e na qualidade de vida relacionada à dor, enquanto os dados de 12 pacientes que receberam placebo permaneceram praticamente inalterados e escores de dor significativamente melhorados foram relatados em 14 pacientes acompanhados por seis meses (69). Um estudo observacional mostrou melhorias na dor média e dor presente avaliada com o BPI, mas nenhuma mudança na pior dor e última dor (90).

Avaliação da qualidade dos estudos incluídos e conclusões dos autores

Os autores incluíram todas as publicações, independentemente do tipo de estudo, que avaliaram a TRE homens com DF. Segundo os autores, os resultados, resumidos na **Erro! Fonte d e referência não encontrada.**, mostram que a TRE muda a história natural da DF, com a redução do declínio da TFG e melhoras em desfechos cardíacos. Além disso, pode melhorar desfechos do sistema nervoso central, gastrointestinais, dor e qualidade de vida. Os autores ponderam, ainda, que, devido à natureza crônica e progressiva da DF, a não mudança em desfechos avaliados, como mostrado por alguns estudos, indica a diminuição da progressão da doença.

Segundo os autores, muitos estudos que incluíram avaliaram pacientes do sexo masculino com qualquer subtipo de DF. Como nos pacientes com DF de início tardio os órgãos-alvo são menos afetados, os resultados da avaliação desses órgãos podem estar subestimados. Além disso, os autores não estratificaram os resultados com relação aos tratamentos concomitantes, o que seria importante com relação aos desfechos renais, especialmente dado o efeito dos inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores do receptor da angiotensina na progressão da nefropatia da DF. Os autores não avaliaram a qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Tabela 9. Resumo dos resultados dos desfechos avaliados no tratamento com alfa-galactosidase nos estudos clínicos e observacionais de pacientes adultos do sexo masculino com Doença de Fabry

Desfechos		Resultados do tratamento com alfa-galactosidase
Acúmulo de Gb3	Níveis plasmáticos de Gb3	-Diminuição estatisticamente significativa (71,80,83)
	Níveis urinários de Gb3	-Diminuição estatisticamente significativa (69–71,82)
	Acúmulo em células renais	-Diminuição não estatisticamente significativa (69)

	Acúmulo em células cardíacas	-Diminuição não estatisticamente significativa (70)
Desfechos renais	TFGe	-Diminuição estatisticamente significativa (69,71,83,87,88) -Aumento estatisticamente significativo (70)
	Albuminúria/Proteinúria	-Sem alteração ou estabilização (69,71,87,88,92)
Desfechos cardíacos	Massa ventricular esquerda	-Diminuição estatisticamente significativa (70,92)
	Espessura da parede ventricular esquerda	-Diminuição estatisticamente significativa (85)
Desfechos neurológicos	Sudorese	-Melhora estatisticamente significativa (81) -Nenhuma mudança (89,95)
	Sensibilidade do nervo	-Diminuição estatisticamente significativa na densidade das fibras nervosas intraepidérmicas (82) -Melhora estatisticamente significativa do limiar frio/quente (81)
	Sintomas vestibulares/auditivos	-Diminuição não estatisticamente significativa (74) -Estabilização da audição (96)
	Fluxo sanguíneo cerebral	-Diminuição no fluxo cerebral (77,78)
Desfechos de dor		-Diminuição estatisticamente significativa(69,81,90) -Melhora não estatisticamente significativa em acroparestesias(76,86) -Sem mudanças estatisticamente significativas (96,99)
Sintomas gastrointestinais		-Melhora de dor abdominal, constipação, náuseas e vômitos(45,76)
Qualidade de vida		-Sem mudança (97,100)

Gb3: globotriaosilceramida; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.
Adaptado de Germain et al. (2019) (64)

▪ **Spada et al. (2019) (61) (crianças)**

Spada et al. (2019) conduziram uma revisão sistemática da literatura avaliando os efeitos da TRE na população pediátrica (pacientes ≤ 18 anos de idade) que foram publicadas até 31 de janeiro de 2017. Os resultados que foram selecionados para análise incluíram plasma e urina Gb3 e lysoGb3, histologia do tecido, medidas de função renal e cardíaca e morfologia cardíaca. Outros resultados incluíram parâmetros do sistema nervoso, bem como dor, resultados gastrointestinais e qualidade de vida. Os resultados foram descritos para as posologias aprovadas de alfa-galactosidase de 0,2 mg/kg.

A revisão sistemática incluiu nove estudos que avaliaram a TRE com alfa-galactosidase. Desses 9 estudos incluídos, cinco publicações (101–105) eram referentes a ensaios clínicos (todos ensaios clínicos de braço único) e quatro publicações (45,106–108) de estudos observacionais (sendo todos estudos observacionais retrospectivos). Duas publicações de ensaios clínicos

Schiffmann et al. 2010 e Schiffmann et al. 2014 eram referentes a estudos de extensão do estudo de Ries et al 2006 (Tabela 10).

Tabela 10. Publicações avaliando alfafalsidase incluídas na revisão sistemática de Spada et al. (2019)

Estudo (ano)	Tipo de estudo	Grau da evidência*	Dose	Duração em meses	Pacientes tratados (% homens)	Desfechos reportados
Ramaswami et al (2007) (104)	Ensaio clínico	1c	0,2 mg/kg	5,4	13 (69)	Níveis de GB3 plasmáticos e urinários, TFGe, proteinúria, ECG, função do suor, intolerância ao calor, deficiência auditiva, dor e sintomas gastrointestinais
Ries et al (2006)(105)	Ensaio clínico	1c	0,2 mg/kg	6	24 (79)	Níveis de Gb3 plasmáticos e urinários, TFGe, proteinúria, albuminúria, HVE, ECG, VFC, fração de ejeção, função do suor, dor e qualidade de vida
Schiffmann et al. (2010)(103)	Ensaio clínico	1c	0,2 mg/kg	48	17 (94)	Níveis de Gb3 plasmáticos e urinários, TFGe, proteinúria, ECG, HVE, função do suor e dor
Schiffmann et al. (2014)(102)	Ensaio clínico	1c	0,2 mg/kg	78	11 (91)	Níveis de Gb3 plasmáticos e urinários, TFGe, proteinúria, VFC, e HVE
Goker-Alpan et al. (2016)(101)	Ensaio clínico	1c	0,2 mg/kg	12,6	14 (36)	Níveis de Gb3 plasmáticos e urinários, TFGe, proteinúria, albuminúria, HVE, VFC, encurtamento fracionado da parede média, dor e qualidade de vida
Hoffmann et al. (2007)(45)	Observacional	3	0,2 mg/kg	<24	127 (45)	Desfechos gastrointestinais

Ramaswami et al. (2011)(108)	Observacional	3	0,2 mg/kg	14-80	8 (88)	TFGe e HVE
Ramaswami et al. (2012)(107)	Observacional	3	0,2 mg/kg	24	98 (65)	TFGe, proteinúria, albuminúria, HVE, função do suor, deficiência auditiva, desfechos gastrointestinais e qualidade de vida
Havranek et al. (2013)(106)	Observacional	3	0,2 mg/kg	NR	7 (71)	ECG e HVE

Gb3: globotriaosilceramida; TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada; ECG: eletrocardiograma; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; NR: não reportado.
 *O grau da evidência é definido da seguinte maneira: estudo controlado randomizado grau 1a; Ensaio clínico de braço único grau 1c; Ensaio controlado randomizado de grau 1a/c com extensão aberta do braço; Estudo observacional prospectivo grau 2; Estudo observacional retrospectivo grau 3; Série de casos de grau 4; Relato de caso grau 5.
 Adaptado de Spada et al. (2019)(61)

Desfechos críticos

○ Nível plasmático de Gb3 (61)

O tratamento com alfa agalsidase foi associado a reduções de Gb3 no plasma em cinco publicações de ensaios clínicos de braço único (101–105). Destes, um ensaio clínico acompanhou 24 pacientes pediátricos por 6 meses (105), dos quais 17 pacientes foram acompanhados por 48 meses (103) e 11 seguidos por 78 meses (102) em estudos de extensão. A primeira publicação mostrou que a alfa agalsidase estava associada a reduções significativas após 6 meses nos níveis plasmáticos de Gb3, que estavam elevados na linha de base em homens (105); essas reduções foram mantidas por até 48 meses (103). No relatório de acompanhamento de 78 meses do ensaio clínico (102), os níveis plasmáticos de Gb3 não diminuíram mais.

Em contraste, nenhuma mudança foi observada nas mulheres, a maioria das quais não tinha níveis anormalmente elevados de Gb3 na linha de base (103,105). Em um estudo de braço único envolvendo 13 pacientes pediátricos (104), os pacientes do sexo masculino apresentaram níveis de Gb3 levemente elevados no início do estudo, que foram reduzidos após 5,3 meses de tratamento, enquanto os pacientes do sexo feminino não apresentaram níveis plasmáticos elevados de Gb3 na linha de base. Em outra publicação de um estudo clínico de braço único, incluindo 14 pacientes pediátricos tratados por 12,6 meses, os níveis plasmáticos de Gb3 estavam elevados na linha de base em pacientes do sexo masculino e feminino. Uma diminuição significativa foi observada apenas em pacientes do sexo masculino (101).

○ Desfechos renais (61)

Quatro publicações de ensaios clínicos de braço único de alfa agalsidase, incluindo dois estudos de extensão (102,103), relataram que os valores estimados de TFG_e, que eram normais no início do estudo, não mudaram após 6–78 meses de TRE (102,103,105), que foi ainda apoiado por outro ensaio clínico (101). Outro estudo clínico de braço único, no entanto, relatou uma redução na TFG_e da linha de base após 6 meses de TRE em todos os 11 pacientes pediátricos estudados, quatro dos quais (3 homens, 1 mulher) tinham níveis de TFG_e > 120mL/min/1,73m² na linha de base (104). Duas publicações de estudos observacionais usando dados do FOS não relataram nenhuma mudança geral na TFG_e (107,108).

Uma publicação de ensaio clínico de braço único relatou uma albuminúria normal após 6 meses de tratamento com alfa agalsidase em 16 de 24 pacientes que apresentavam albuminúria

normal no início do estudo (105). A fase de extensão do ensaio clínico de braço único deste estudo relatou um ligeiro aumento nos níveis de albuminúria até 48 meses de tratamento em 10 pacientes pediátricos (103). Outra publicação de um estudo clínico de braço único em que todos os pacientes apresentavam microalbuminúria no início do estudo não relatou alterações na microalbuminúria após 12,6 meses de TRE (101). Um estudo observacional publicado no registro FOS não relatou nenhuma mudança no número de pacientes com microalbuminúria durante 24 meses de tratamento (12 pacientes na linha de base, 11 pacientes em 24 meses) (107).

Duas publicações de estudo clínico de braço único relataram níveis normais de proteinúria em pacientes sem proteinúria no início do estudo (104,105). Uma publicação de um estudo clínico de extensão relatou que nenhum dos onze pacientes pediátricos normoproteinúricos no início do estudo desenvolveu proteinúria no último acompanhamento aos 78 meses (102). Outra publicação de estudo clínico de braço único em que todos os pacientes apresentavam microalbuminúria no início do estudo não relatou alterações nos níveis de proteinúria após 12,6 meses de tratamento (101). Em um estudo do registro FOS, a proteinúria foi observada em um paciente no início do estudo e após 12 meses; três outros pacientes também desenvolveram proteinúria após 24 meses de tratamento (107).

- **Desfechos cardíacos (61)**

Três publicações de ensaios clínicos de uma população pediátrica seguida por 6, 48 e 78 meses relataram massa ventricular esquerda normal ou índice de massa ventricular esquerda (iMVE) na linha de base e massa ventricular esquerda/massa ventricular esquerda estável durante a TRE (102,103,105), efeito que também foi observado em outro estudo clínico de braço único após 12,6 meses de tratamento (101). Um estudo observacional publicado no registro FOS relatou que cinco dos seis pacientes pediátricos com avaliações ecocardiográficas apresentaram iMVE acima do percentil 75 para a idade. A média de iMVE diminuiu durante o tratamento (108). Outro estudo observacional publicado no registro FOS relatou iMVE normal em 40 crianças no início do estudo, que permaneceu normal e estável nas 17 crianças acompanhadas por 24 meses (107). Um estudo observacional descreveu três homens que desenvolveram hipertrofia ventricular esquerda durante o tratamento (106).

Uma publicação de ensaio clínico de braço único não relatou alteração no encurtamento fracionado da parede média após 12,6 meses de alfacalsidase (101). Os efeitos da TRE na espessura da parede ventricular não foram descritos nesta população e os dados da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram relatados em apenas uma publicação de ensaio clínico de

braço único, onde foi observado o valor normal da fração de ejeção na linha de base e durante 6 meses de TRE (105).

Duas publicações de ensaios clínicos de braço único, incluindo um estudo de 6 meses e um estudo de extensão de 48 meses de pacientes pediátricos, não relataram nenhuma alteração geral dos valores basais normais nos parâmetros de eletrocardiograma de frequência cardíaca, intervalo PR, duração do QRS e intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc) (103,105). Esse efeito também foi observado em outra publicação de ensaio clínico de braço único (104). Uma publicação de estudo observacional incluindo 22 pacientes tratados e 44 pacientes não tratados relatou o aparecimento de batimentos prematuros ventriculares frequentes em dois pacientes tratados durante o terceiro ano com alfafalsidase e batimentos prematuros supraventriculares com inversão de onda T em um paciente tratado durante o segundo ano de tratamento (106).

Uma publicação de ensaio clínico de braço único descreveu que, no início do estudo, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) era geralmente menor nos homens em comparação com as mulheres. Após 6 meses de tratamento com alfafalsidase, a VFC aumentou significativamente nos homens e permaneceu normal nas mulheres (105). Um estudo de extensão incluindo 11 pacientes mostrou que as melhorias na VFC permaneceram estáveis após 78 meses de tratamento (102). Uma publicação de ensaio clínico de braço único não relatou alterações na VFC, que era normal na maioria dos casos no início do estudo, medido usando três parâmetros diferentes após 12,6 meses de tratamento com alfafalsidase (101).

- **Desfechos de dor (61)**

Os resultados da dor avaliados usando os escores do *Brief Pain Inventory* (BPI) foram relatados em dois estudos clínicos de braço único (101,104), bem como dois estudos clínicos de braço único seguindo uma população pediátrica por 48 meses após um estudo inicial de seis meses (103,105). Um deles não relatou reduções significativas nos escores de “pior dor” do BPI em pacientes pediátricos masculinos e femininos após 6 meses de tratamento, mas no mesmo estudo 6 de 11 pacientes foram capazes de reduzir ou interromper o uso de analgésicos para dor neuropática. (105). A publicação que relatou resultados de dor em 12 meses na mesma coorte mostrou diminuições significativas nos escores de BPI de “dor média” e “dor no seu pior” em homens (103). Uma publicação de ensaio clínico de braço único (13 pacientes) relatou uma redução no número de pacientes com dor neuropática após 5,4 meses de tratamento (104) e um estudo observacional publicado no registro FOS relatou uma incidência reduzida de crises de dor

em pacientes pediátricas do sexo feminino durante 24 meses de tratamento (107). Esta publicação também relatou dor crônica em nove pacientes no início do estudo e em quatro pacientes após 24 meses de tratamento (107).

- **Qualidade de vida (61)**

Em um estudo clínico de braço único, incluindo 24 pacientes pediátricos, a qualidade de vida foi avaliada usando o *Health Utility Index* (HUI) 2 ou 3 questionários (105). Escores de qualidade de vida quase normais foram observados no início e durante 6 meses de tratamento de acordo com HUI(105). Em outro estudo clínico de braço único, houve pouca mudança nos escores de qualidade de vida (escores físicos e psicossociais do HUI2/HUI3 e do Questionário de Saúde Infantil) após 12,6 meses de tratamento (101). Um estudo observacional publicado no registro FOS (98 pacientes pediátricos) descreveu fadiga em 14 pacientes no início do estudo e em sete pacientes após 24 meses de tratamento (107).

Desfechos importantes

- **Função do suor (61)**

Uma publicação de ensaio clínico de braço único relatou um aumento no volume de suor após 6 a 12 meses de alfafalsidase, medido pelo teste quantitativo de reflexo axônico sudomotor (QSART) ou com um coletor de suor (104). Esse efeito também foi observado em duas publicações de ensaios clínicos examinando pacientes pediátricos após 6 meses (105) e após 6 e 12 meses (103) de tratamento. A publicação do ensaio clínico de extensão de braço único, no entanto, relatou diminuição do volume de suor após 3,5 anos de tratamento. Havia apenas seis pacientes pediátricos com dados disponíveis neste momento (103).

- **Intolerância ao calor e ao frio (61)**

Em uma publicação de ensaio clínico de braço único, incluindo 13 pacientes pediátricos, não houve alteração na intolerância ao calor após quase 6 meses de tratamento com alfafalsidase (104). Um estudo observacional publicado no registro FOS de 98 pacientes pediátricos relatou intolerância ao calor em 11 pacientes no início e em sete pacientes após 24 meses de tratamento, e intolerância ao frio em oito pacientes no início do estudo e em cinco pacientes após 24 meses de tratamento (107).

- **Função auditiva (61)**

Um estudo observacional publicado no registro FOS relatou a função auditiva no início e após 24 meses de tratamento em 39 pacientes pediátricos: deficiência auditiva foi relatada em 7 pacientes no início e em 4 pacientes após 24 meses de tratamento, e zumbido em 14 pacientes no início e em 11 pacientes após 24 meses de tratamento (107).

- **Resultados gastrointestinais (61)**

Duas publicações do registro FOS de estudos observacionais relataram melhorias na dor abdominal e diarreia em crianças tratadas por até 24 meses de tratamento (45,107): uma dessas publicações, que incluiu 127 pacientes pediátricos (14 com dados gastrointestinais disponíveis aos 12 meses, 10 com dados disponíveis em 24 meses), mostrou um declínio na dor gastrointestinal de 80% para 50% dos pacientes após 24 meses de tratamento (45).

- **Avaliação da qualidade dos estudos incluídos e conclusões dos autores**

Segundo os autores, os resultados da revisão mostram o benefício da TRE em desfechos muito relevantes para os pacientes pediátricos, como a diminuição dos níveis de Gb3, a melhora em sintomas gastrointestinais e aumento da qualidade de vida. Além disso, os estudos mostraram diminuição da dor, inclusive com redução de medicamentos analgésicos. Para os autores esse desfecho é muito importante, pois estão relacionados à diminuição da sedação relacionada a esses medicamentos, melhorando a concentração, e diminuindo o absenteísmo escolar.

De acordo com os autores, a integridade dos podócitos é importante para prevenir a preteínúria e um dos estudos mostrou que alfa-galactosidase foi relacionada a clearance de Gb3 importante em podócitos (inclusive clearance praticamente completo no paciente mais novo do estudo). Dessa forma, concluem que o início precoce do tratamento, antes de danos irreversíveis ocorrerem, é muito importante, pois pode modificar de forma muito relevante o prognóstico dos pacientes.

Os autores avaliam que a evidência é limitada, por isso, incluíram todos os estudos publicados, independentemente do desenho. Entretanto, não apresentaram uma avaliação da qualidade metodológica dos estudos. Apesar disso, para eles, a TRE é valiosa para pacientes pediátricos com DF, pois pode ser importante para prevenir a progressão da doença e danos nos órgãos que levem à disfunções em estágio final (61).

- **Germain et al. (2019) (62) (adultos do sexo feminino)**

Germain et al. (2019) conduziram uma revisão sistemática avaliando o uso da alfa-galactosidase em pacientes adultos do sexo feminino. A busca na literatura incluiu artigos publicados até janeiro de 2017. Os desfechos selecionados para análise incluíram: níveis plasmáticos e urinários de Gb3 e lysoGb3, histologia de Gb3, medidas de função renal e cardíaca, morfologia cardíaca, efeitos do uso do medicamento no Sistema Nervoso Autônomo (SNA), Sistema Nervoso Periférico (SNP) e Sistema Nervoso Central (SNC), sintomas gastrointestinais, dor e dados de qualidade de vida. Os resultados foram descritos para as posologias aprovadas de alfa-galactosidase de 0,2 mg/kg.

A revisão sistemática incluiu 15 estudos que avaliaram a TRE (alfa-galactosidase). Desses 15 estudos incluídos, cinco publicações (101–105) eram referentes a ensaios clínicos (um ensaio clínico randomizado controlado e quatro de ensaios clínicos de braço único) e dez publicações de estudos observacionais (dos quais três eram publicações de estudos prospectivos e sete publicações retrospectivas) (Tabela 11).

Tabela 11. Publicações avaliando alfa-galactosidase incluídas na revisão sistemática de Germain et al. (2019)

Estudo (ano)	Tipo de estudo	Grau da evidência*	Dose	Duração em meses	Pacientes tratados	Desfechos reportados
Baehner et al. (2003) (109)	Ensaio clínico	1c	0,2 mg/kg	<13	15	Níveis de Gb3 plasmáticos e urinários, TFGe, HVE, ECG, e qualidade de vida
Palla et al. (2003)(79)	Ensaio clínico	1c	0,2 mg/kg	12	8	Função auditiva
Whybra et al. (2009) (110)	Ensaio clínico	1c	0,2 mg/kg	48	36	Níveis de Gb3 plasmáticos e urinários, TFGe, proteinúria, HVE, teste de tolerância de exercício e dor
Goker-Alpan et al. (2015)(72)	Ensaio clínico	1c	0,2 mg/kg	24	46	Níveis de Gb3 plasmáticos e urinários, e níveis plasmáticos de lyso-GB3
Goláň et al. (2015)(73)	Ensaio clínico	1a	0,2 mg/kg	12	18	Níveis de Gb3 plasmáticos e HVE
Whitfield et al. (2005) (99)	Observacional	2	0,2 mg/kg	≤21	2	Níveis de Gb3 urinários e dor
Palla et al. (2007)(111)	Observacional	2	0,2 mg/kg	≤60	14	Função auditiva
Hoffmann et al. (2007) (45)	Observacional	3	0,2 mg/kg	≤24	203	Desfechos gastrointestinais
Hoffmann et al. (2007) (112)	Observacional	3	0,2 mg/kg	≤36	393	Dor

Feriozzi et al. (2009)(87)	Observacional	3	0,2 mg/kg	36	50	TFGe e proteinúria
Feriozzi et al. (2012)(88)	Observacional	3	0,2 mg/kg	60 -134	74	TFGe e proteinúria
Sergi et al. (2010)(96)	Observacional	2	0,2 mg/kg	25 - 73	9	Função auditiva e dor
Hughes et al. (2011)(91)	Observacional	3	0,2 mg/kg	≥48	78	TFGe, proteinúria, HVE, dor, desfechos gastrointestinais e qualidade de vida
Beck et al. (2015)(85)	Observacional	3	0,2 mg/kg	60	317	TFGe e HVE
Kampmann et al. (2015)(92)	Observacional	3	0,2 mg/kg	130 (mediana)	24	Índice da massa ventricular esquerda, fração de ejeção, teste de tolerância de exercício, TFGe e proteinúria

Gb3: globotriaosilceramida; TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada; ECG: eletrocardiograma; HVE: hipertrofia ventricular esquerda. *O grau da evidência é definido da seguinte maneira: estudo controlado randomizado grau 1a; Ensaio clínico de braço único grau 1c; Ensaio controlado randomizado de grau 1a/c com extensão aberta do braço; Estudo observacional prospectivo grau 2; Estudo observacional retrospectivo grau 3; Série de casos de grau 4; Relato de caso grau 5. Adaptado de Germain et al. (2019)(62)

Desfechos críticos

- **Qualidade de vida (62)**

As medidas de qualidade de vida foram relatadas em duas publicações com alfafalsidase, uma de um ensaio clínico aberto de braço único (109) e uma de um estudo de registro (91). O ensaio clínico de braço único apresentou dados de qualidade de vida após 27 semanas de TRE em 10 pacientes do sexo feminino (média de idade de 45 [intervalo 20-66] anos) usando o *Short-Form Health Survey* (SF-36) de 36 itens (109). Melhorias significativas foram observadas no componente de resumo geral para o funcionamento físico, bem como nos componentes de função física e saúde geral do SF-36 (109). No entanto, a publicação do estudo observacional não relatou alterações significativas no questionário EuroQol de 5 dimensões e nos escores de saúde analógicos visuais em 78 pacientes do sexo feminino durante 4 anos de TRE (idade no início da TRE 49 anos) (91).

Desfechos importantes

- **Níveis de Gb3 (62)**

Um ECR (73) e três publicações de EC de braço único (72,109,110) relataram dados de resultados plasmáticos de Gb3 após tratamento com alfafalsidase em pacientes do sexo feminino. Uma publicação de EC aberto de braço único não descreveu alterações nos níveis plasmáticos de Gb3 quando os pacientes que nunca haviam recebido TRE (n=15) ou previamente expostos à betagalsidase (n=31) receberam alfafalsidase (72). No grupo sem tratamento prévio com TRE, 14 pacientes tinham dados na linha de base e três pacientes tinham dados disponíveis após 24 meses de tratamento; no grupo de troca, os dados estavam disponíveis para 29 e 19 pacientes na linha de base e 2 anos de acompanhamento, respectivamente (72). Uma diminuição significativa nos escores semiquantitativos médios de Gb3 no plasma foi relatada em um ensaio clínico prospectivo de braço único, aberto, de 36 pacientes do sexo feminino (média de idade de 47 [intervalo 14-76] anos) que completaram 4 anos de tratamento com alfafalsidase. Neste estudo, 72% dos pacientes apresentaram níveis elevados de Gb3 antes do tratamento (110). Em um ECR em que os dados da linha de base e 1 ano pós-tratamento de TRE foram relatados para seis pacientes (73) e em um outro ensaio clínico de braço único (que incluiu 15 pacientes no início, média de idade de 45 [intervalo 20-66] anos e teve dados para 11 pacientes após 13 meses de tratamento) (109), as pacientes do sexo feminino tinham níveis plasmáticos de Gb3 normais ou apenas ligeiramente elevados antes de iniciar a TRE e não foram observadas alterações significativas. Uma publicação

de estudo observacional não relatou alteração significativa no Gb3 plasmático em pacientes do sexo feminino que geralmente apresentavam níveis normais antes de iniciar a TRE (sete pacientes com dados de linha de base e após 12 meses de alfafalsidase) (113).

Plasma lysoGb3 foi relatado como resultado em pacientes do sexo feminino em um ensaio clínico aberto de braço único com alfafalsidase (72). No grupo sem tratamento prévio com TRE, os dados basais de lysoGb3 estavam disponíveis para 14 pacientes e dados de acompanhamento de 24 meses em três pacientes. Em três pacientes virgens de TRE com lysoGb3 basal elevado, a TRE resultou em uma redução significativa, embora muito pequena, nos níveis plasmáticos de lysoGb3 aos 18 e 24 meses (72). Os níveis de lysoGb3 em pacientes do sexo feminino que mudaram de betagalsidase para alfafalsidase foram relatados em uma publicação de ensaio clínico (dados de linha de base em 29 pacientes), que não encontraram alteração significativa após 24 meses em 19 pacientes (72). Uma publicação de estudo observacional mostrou uma diminuição nos níveis plasmáticos de lysoGb3 em sete pacientes tratados por 12 meses (113).

Três publicações de ensaios clínicos de braço único apresentaram resultados de Gb3 urinário com alfafalsidase em pacientes do sexo feminino (72,109,110). Uma redução significativa nos escores urinários de Gb3 foi relatada após 12 meses de TRE em um estudo prospectivo aberto de braço único em 36 pacientes do sexo feminino (média de idade de 47 [intervalo 14-76] anos); os escores urinários de Gb3 diminuíram durante 4 anos de acompanhamento e, ao final do estudo, apenas uma paciente do sexo feminino apresentou pontuação acima da faixa normal (110). Um estudo aberto de braço único de TRE com alfafalsidase em 15 pacientes do sexo feminino (média de idade de 45 [intervalo 20-66] anos) com sintomas graves da DF relatou que os pacientes tinham uma ampla gama de níveis urinários de Gb3 antes da TRE, com as maiores reduções no Gb3 urinário ocorrendo em pacientes com os níveis mais altos de pré-tratamento, mas sem diferenças globais significativas após 6 meses de tratamento (n=11) (109). Um pequeno estudo observacional descreveu reduções no Gb3 urinário após 1 ano de alfafalsidase nas duas pacientes do sexo feminino incluídas (27 e 41 anos) (99).

- **Desfechos renais (62)**

Duas publicações do ensaio clínico de braço único de alfafalsidase não relataram declínio na TFG_e durante o tratamento em pacientes do sexo feminino [14,16]. Um incluiu 15 pacientes do sexo feminino gravemente afetadas (média de idade de 45 [intervalo 20-66] anos) tratadas por 13 meses (109). No outro, 36 pacientes do sexo feminino com média de idade de 47 (variação de 14 a 76) anos relataram estabilização da TFG_e durante 4 anos de TRE (110). Quatro publicações de

dados de registro observacional também relataram uma perda mínima de TFGe ao longo do tempo com alfacalsidase. Em uma dessas publicações, dados de longo prazo do registro FOS sobre os resultados com alfacalsidase mostraram uma tendência de melhora das médias anuais da TFGe em pacientes sem proteinúria no início do estudo, embora as alterações anuais na taxa de filtração glomerular em pacientes do sexo feminino tenham sido dentro da faixa normal esperada para a idade (85). Uma publicação de estudo observacional relatou estabilização na TFGe em 24 pacientes do sexo feminino (média de idade de 39 anos) tratadas com alfacalsidase por 10 anos (92).

Os principais achados de estudos mistos (homens e mulheres) com $\geq 50\%$ de pacientes do sexo feminino são resumidos da seguinte forma: um pequeno estudo observacional, que avaliou os efeitos da alfacalsidase em indivíduos de um grupo familiar estendido (incluindo 11 mulheres com idades entre 21 e 56 anos), relataram uma melhora significativa na TFGe após 6 meses de TRE (114). Dois artigos do mesmo estudo observacional, no qual sete dos 11 pacientes eram do sexo feminino (média de idade de 52 anos), mostraram que a TFGe permaneceu estável durante 36 meses de acompanhamento após a mudança de betagalsidase para alfacalsidase (98,115).

Uma publicação prospectiva de ensaio clínico aberto de braço único de alfacalsidase em 36 mulheres (média de idade de 47 [intervalo 14-76] anos) relatou níveis estáveis de proteinúria em 33 mulheres e uma melhora significativa na proteinúria após 4 anos de tratamento em um subgrupo de 11 pacientes com proteinúria basal $>300\text{mg}/24\text{h}$ (110). Neste estudo, as sete mulheres que receberam inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) durante toda a duração do estudo e tiveram níveis de proteinúria de $1349 \pm 1760\text{mg}/24\text{h}$ no início do estudo, experimentaram um 3- declínio de vezes na proteinúria (110). Três estudos observacionais de registro não relataram alteração geral nos desfechos de proteinúria com alfacalsidase [50 pacientes do sexo feminino, média de idade de 50 anos, duração do tratamento de 36 meses (87), 74 do sexo feminino, média de idade de 46 anos, duração média do tratamento de 7,4 anos (88), 78 mulheres, iniciaram a TRE aos 49 anos, tratados por 4 anos (91)], e outra publicação de um estudo observacional também não relatou alteração na proteinúria em 24 pacientes do sexo feminino (média de idade de 39 anos) com ou sem proteinúria basal após 10 anos de tratamento (92).

Em populações mistas, uma publicação de estudo observacional de alfacalsidase observou uma diminuição significativa na albuminúria em 11 mulheres (idades variando de 21 a 56 anos tratadas por 6-12 meses) (114), enquanto outro estudo incluindo 46 pacientes do sexo

feminino com proteinúria os dados mostraram mudanças mínimas durante o tratamento de até 5 anos (88). Outra publicação de estudo observacional não mostrou alteração nos níveis de proteinúria em sete pacientes do sexo feminino ao longo de 3 anos de acompanhamento quando os pacientes foram trocados de betagalsidase para alfavalsidase (115); os níveis de proteína urinária estavam dentro da faixa fisiológica normal antes da mudança para o regime de TRE (115).

- **Desfechos cardíacos (62)**

A MVE foi relatada como resultado em três publicações de ensaios clínicos, todas utilizando ecocardiografia para determinar a MVE. Um estudo randomizado, multicêntrico e aberto, incluindo 18 pacientes do sexo feminino tratadas por 12 meses com um dos três regimes diferentes de alfavalsidase, relatou que o tratamento com alfavalsidase foi associado a um iMVE estável (73).

Um estudo prospectivo de braço único aberto de 36 mulheres (média de idade de 47 [intervalo 14–76] anos) tratadas com alfavalsidase por 4 anos relatou diminuições na MVE; 25 [69%] mulheres neste estudo tinham HVE no início do estudo. Diminuições na HVE > 20% foram relatadas em 13 desses 25 pacientes, com sete pacientes demonstrando diminuições de 10-20% (110).

Um ensaio clínico aberto de braço único de 15 pacientes do sexo feminino (média de idade de 45 [intervalo de 20-66] anos) tratadas com alfavalsidase por até 13 meses relatou uma diminuição progressiva na HVE que foi estatisticamente significativa após 9 meses de tratamento (n=7) (109). Duas publicações de estudos de registro da FOS relataram resultados de iMVE, determinados por ecocardiografia, após tratamento com alfavalsidase em 24 [26, duração do tratamento de 4 anos] e 93 pacientes do sexo feminino [27, acompanhamento médio de 5 anos]. Um desses estudos de registro relatou uma diminuição significativa no iMVE após 4 anos de alfavalsidase em 12 mulheres com HVE no início do estudo (91), e o outro estudo de registro mostrou que a progressão da HVE aumentou significativamente e a taxa de aumento da HVE foi mais lenta com TRE em comparação com pacientes não tratados (85).

A taxa anualizada de iMVE aumentou significativamente em pacientes do sexo feminino neste estudo (85). Uma publicação de estudo observacional incluindo 24 mulheres tratadas com ERT (média de idade de 39 anos) não relatou alteração no iMVE após 10 anos de tratamento com alfavalsidase, embora tenha havido uma melhora significativa inicial entre o primeiro e o quarto ano de tratamento (92). Outro estudo observacional incluindo sete mulheres (média de idade de 52 anos) descobriu que os pacientes que mudaram de betagalsidase beta para alfavalsidase apresentaram reduções significativas no iMVE 12 meses após a troca (98).

Em estudos de gênero misto com $\geq 50\%$ de pacientes do sexo feminino, uma publicação de estudo observacional de 17 pacientes com DF (dos quais 11 eram do sexo feminino, com idades variando de 21 a 56 anos) descobriu que o tratamento com alfafalsidase resultou em uma melhora no iMVE após 6 meses de tratamento (114). Outra publicação de estudo observacional, que avaliou 7 pacientes do sexo feminino (média de idade de 52 anos) que mudaram para alfafalsidase, relatou que a redução no iMVE 12 meses após a troca (98) foi mantida durante 36 meses de acompanhamento (115).

Uma publicação de estudo observacional incluindo 24 mulheres (média de idade de 39 anos) não relatou alteração significativa na espessura da parede do ventrículo esquerdo após 10 anos de tratamento com alfafalsidase, embora tenha havido uma melhora significativa após 1 ano de tratamento (92).

Um ensaio clínico aberto de braço único que avaliou o tratamento com alfafalsidase em 15 pacientes do sexo feminino gravemente afetadas (média de idade de 45 anos [intervalo de 20-66] anos) relatou que a duração média do QRS diminuiu progressivamente, mas não significativamente, da linha de base para 9 meses (n=5) (109).

- **Resultados de dor (62)**

Um ensaio clínico prospectivo de braço único, mostrou diminuições significativas nos escores do BPI em 36 pacientes do sexo feminino (média de idade de 47 [intervalo 14-76] anos) que completaram 48 meses de tratamento com alfafalsidase (110). Além disso, três publicações de estudos observacionais não mostraram nenhuma mudança ou melhorias estatisticamente significativas nos escores de dor relatados pelo paciente durante o tratamento com alfafalsidase (91,96,99).

Em uma publicação de estudo observacional de gênero misto, incluindo 11 pacientes do sexo feminino (21 a 56 anos), as acroparestesias diminuíram após 6 meses de tratamento com alfafalsidase (114). Outra publicação de estudo observacional de gênero misto, incluindo um total de 752 pacientes (dos quais 393 eram do sexo feminino), mostrou que 36 meses de tratamento com alfafalsidase resultou em uma diminuição significativa da intensidade da dor, embora as medições para 'dor no seu pior' e 'dor no mínimo' permaneceu inalterada (90).

Desfechos importantes

- **Resultados gastrointestinais (62)**

Resultados gastrointestinais foram relatados em pacientes do sexo feminino em duas publicações de estudos observacionais com alfa-galactosidase (45,91). O primeiro desses estudos relatou dados de 25 pacientes do sexo feminino, incluindo pacientes pediátricos, mostrando que a dor abdominal foi reduzida de 43% para 29% após 24 meses de uso de alfa-galactosidase, embora a incidência de diarreia em pacientes do sexo feminino tenha aumentado neste momento em comparação com os níveis basais (45). A outra publicação de estudo observacional relatou melhorias não significativas na constipação e diarreia após 4 anos de tratamento, em comparação com a linha de base em 78 mulheres (idade no início da TRE 49 anos) (91).

- **Avaliação da qualidade dos estudos incluídos e conclusões dos autores**

Segundo os autores, durante muitos anos as mulheres heterozigotas foram consideradas apenas portadoras do gene mutado. Apenas recentemente o efeito da DF nessas mulheres foi identificado, com sintomas e redução da expectativa de vida. Diferentemente do que ocorre com os homens, o fenótipo além de depender da variante do gene *GLA*, depende do padrão de inativação do cromossomo X. Devido a esse reconhecimento tardio da doença no sexo feminino, a evidência existente é mais escassa, motivo pelo qual os autores reuniram toda a evidência existente, independentemente do tipo de estudo.

Os autores relatam que a evidência levantada derivou de estudos observacionais e ensaios clínicos pequenos. Além disso, a maioria foi de curta duração, o que impede a observação de benefício em mulheres com DF de progressão lenta. As variantes do gene *GLA* não foram apresentadas. Além disso, nenhum estudo apresentou o padrão de inativação do X, já que diferentes padrões dessa inativação podem resultar em amostras heterogêneas. O que pode subestimar o efeito do tratamento em mulheres com variante clássica e padrão de inativação do X não aleatório (quando ocorre preferencialmente em um ou mais órgãos), as quais apresentam fenótipo mais grave da DF.

Com a evidência existente, os autores concluíram que pacientes do sexo feminino com DF geralmente apresentam manifestações clínicas, mas só podem se beneficiar do tratamento se a doença tiver sido diagnosticada. Semelhante aos pacientes do sexo masculino, a TRE tem um efeito positivo nos níveis de GL-3 e nos desfechos cardíacos. Os autores não fizeram avaliação da qualidade da evidência (62).

Estudos observacionais

Nesta revisão sistemática foi incluído um estudo pós-comercialização e duas análises do registro FOS publicadas após a data de busca da revisão sistemática com data de busca mais recente.

- **Sasa et al. (2019) (65)**

Sasa et al. (2019) (65) conduziram um estudo observacional de vigilância pós-comercialização no Japão que incluiu todos os pacientes com DF clássica que receberam alfa-galactosidase com o intuito de avaliar sua segurança e eficácia. Foram incluídos pacientes diagnosticados com a DF de acordo com a atividade deficiente da alfa-galactosidase A ou a identificação da mutação do gene da alfa-galactosidase A. O estudo incluiu pacientes em uso de alfa-galactosidase de fevereiro de 2007 a março de 2015 administrada na dose de 0,2 mg/kg a cada duas semanas por infusão intravenosa durante 40 minutos, conforme o regime de dosagem autorizado no Japão. A coleta de dados ocorreu por meio do preenchimento médico, a partir dos registros médicos do paciente, de um formulário de relatório de caso. Esses relatórios foram coletados no início do estudo, seis meses após o primeiro uso alfa-galactosidase e a cada ano nos oito anos seguintes. O acompanhamento desses pacientes continuou até o final do estudo, óbito ou a suspensão do uso da alfa-galactosidase por qualquer motivo.

Os dados coletados incluíram dados demográficos do paciente, condições de dosagem de alfa-galactosidase, medicamentos concomitantes, reações adversas a medicamentos, testes laboratoriais clínicos, pontuações no BPI, pontuações no EQ-5D, níveis plasmáticos e de sedimento urinário de Gb3, níveis séricos de anticorpos anti-alfa-galactosidase e exames para avaliar as funções cardíaca, renal e auditiva. Testes t pareados foram usados para análises estatísticas em um nível de significância de $p < 0,05$. A análise dos dados foi realizada no SAS (versão 9.4).

O estudo apresentou os resultados de pacientes do sexo masculino com o subtipo clássico da DF, pacientes do sexo masculino com DF de início tardio e pacientes do sexo feminino. Os resultados separados para pacientes do sexo masculino com DF clássica e pacientes do sexo feminino foram priorizados para o presente relato sempre que fornecidos pelos autores do estudo. As características demográficas dos pacientes com DF clássica incluídos no estudo estão descritas na Tabela 12.

Tabela 12. Características dos pacientes com DF com fenótipo clássico e mulheres

Parâmetro	Homens (fenótipo clássico)	Mulheres
-----------	----------------------------	----------

Número de pacientes (%)	238 (48,3)	198 (40,2)
Idade na inscrição do estudo (anos)		
<10	2 (0,8)	2 (1,0)
10 - < 20	45 (18,9)	14 (7,1)
20 - < 30	39 (16,4)	13 (6,6)
30 - < 40	64 (26,9)	18 (9,1)
40 - < 50	52 (21,8)	37 (18,7)
50 - < 60	24 (10,1)	61 (30,8)
60 - < 70	9 (3,8)	38 (19,2)
70	3 (1,3)	15 (7,6)
Idade de diagnóstico da Doença de Fabry (anos)		
<10	14 (5,9)	2 (1,0)
10 - < 20	68 (28,6)	19 (9,6)
20 - < 30	47 (19,7)	15 (7,6)
30 - < 40	51 (21,4)	25 (12,6)
40 - < 50	26 (10,9)	47 (23,7)
50 - < 60	19 (8,0)	52 (26,3)
60 - < 70	5 (2,1)	27 (13,6)
70	2 (0,8)	8 (4,0)
Desconhecido	6 (2,5)	3 (1,5)
Tempo do diagnóstico até início TRE (anos)		

<5	185 (77,7)	171 (86,4)
5 - < 10	10 (4,2)	13 (6,6)
10 - < 20	25 (10,5)	6 (3,0)
20 - < 30	10 (4,2)	1 (0,5)
30 - < 40	1 (0,4)	3 (1,5)
Desconhecido	7 (2,9)	4 (2,0)
Duração do tratamento alfagalsidase (anos)		
-0,5	15 (6,3)	17 (8,6)
>0,5 - 1	8 (3,4)	15 (7,6)
>1 - 2	24 (10,1)	18 (9,1)
>2 - 3	27 (11,3)	32 (16,2)
>3 - 4	41 (17,2)	35 (17,7)
>4 - 5	68 (28,6)	48 (24,2)
>5 - 6	31 (13,0)	22 (11,1)
>6 - 7	10 (4,2)	8 (4,0)
>7 - 8	14 (5,9)	3 (1,5)
Uso anterior de TRE		
Sem	112 (47,1)	128 (64,6)
Com	118 (49,6)	62 (31,3)
Desconhecido	8 (3,4)	8 (4,0)
Pacientes com uso de tratamento padrão na linha de base		

Diálise	39 (16,4)	7 (3,5)
Transplante renal	3 (1,3)	0 (0,0)
Marcapasso	12 (5,0)	11 (5,6)

Adaptado de Sasa et al. 2019 (65).

Um total de 238 homens com DF clássica foram incluídos na análise de segurança e eficácia. O tratamento da DF foi iniciado dentro de cinco anos após o diagnóstico em 77,7% (185 pacientes) dos pacientes e apenas um paciente iniciou o tratamento mais de 30 anos após o diagnóstico. As porcentagens de pacientes que iniciaram diálise e receberam transplante renal antes do registro foram 16,4% e 1,3%, respectivamente. Dos 238 homens, 13,9% (33 pacientes) tiveram reação a infusão do medicamento, 15,1% (36 pacientes) tiveram eventos adversos e 2,9% (sete pacientes) tiveram eventos adversos graves.

Desfechos críticos

○ Qualidade de vida (65)

Não foi observada diferença na qualidade de vida medida pelo EQ-5D entre a linha de base e a última visita de acompanhamento (de 0,84 na linha de base a 0,83; em média 3,0 anos de TRE, n = 299 – inclui pacientes homens com DF de início tardio; p = 0,64).

○ Mortalidade (65)

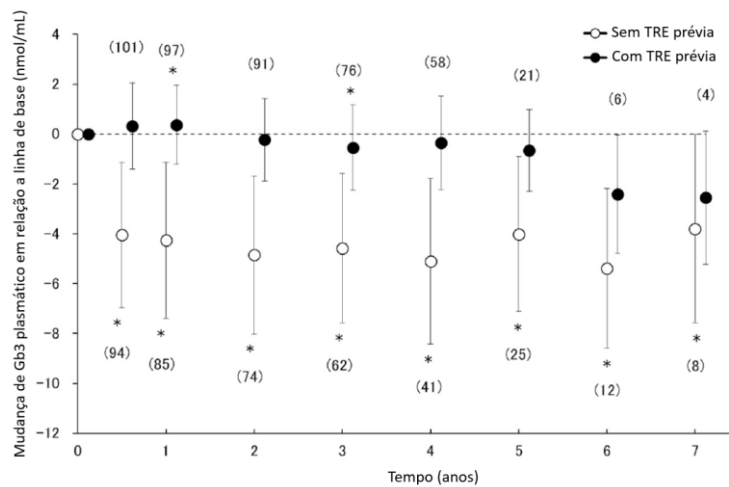
Vinte e cinco pacientes do sexo masculino (ambos subtipos) e 6 pacientes do sexo feminino morreram durante o período do estudo. A idade mediana ao óbito nos pacientes do sexo masculino foi de 77 anos. As causas de morte foram doença cardíaca (12 homens e 5 mulheres), doença renal (1 homem), acidente vascular cerebral (1 homem e 1 mulher), outros incluindo choque séptico, hemorragia gastrointestinal, etc. (7 homens) e desconhecido (4 homens). As causas de morte para as quais uma relação causal com o alfafalsidase não pôde ser descartada foram doença cardíaca (2 homens), choque séptico (1 homem) e desconhecido (1 homem).

Desfechos importantes

○ Níveis de Gb3 (65)

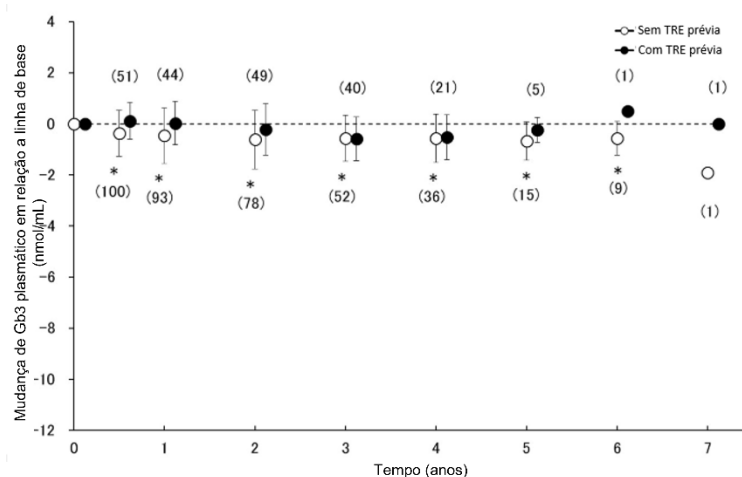
Os níveis de Gb3 plasmático na linha de base para pacientes do sexo masculino com subtipo clássico, e pacientes do sexo feminino sem TRE prévia foi de $9,1 \pm 4,0$ e $3,9 \pm 1,5$ nmol/mL (média $\pm$ desvio padrão), respectivamente, e nos pacientes que já haviam utilizado terapia de reposição enzimática foi $5,3 \pm 2,4$, e $3,8 \pm 1,0$ nmol/mL, respectivamente. Nos pacientes sem TRE anterior do sexo masculino clássicos e do sexo feminino, diminuições significativas foram observadas em todos os pontos de tempo. Para os pacientes que utilizaram terapia de reposição enzimática anteriormente os níveis plasmáticos de Gb3 quase se mantiveram. No entanto, os níveis plasmáticos de Gb3 aumentaram significativamente ($p = 0,024$) após um ano de tratamento com alfavaldase, mas diminuíram significativamente ($p=0,007$) após três anos de tratamento para os pacientes do sexo masculino com subtipo clássico da DF. Foi observada redução significativa nos níveis plasmáticos de Gb3 da consulta inicial até a última consulta para todos os pacientes sem TRE prévia (de 9,1 nmol/mL na consulta inicial para 4,3 nmol/mL; média de 3,2 anos de tratamento; $n = 100$; $p < 0,001$ para homens clássicos; e de 3,9 nmol/mL para 2,3 nmol/mL; média de 2,8 anos de tratamento; $n = 107$; $p < 0,001$ para mulheres) (Figura 6 e Figura 7).

Figura 6. Alteração nos níveis plasmáticos médios de Gb3 para pacientes do sexo masculino com DF clássica com e sem TRE prévia no estudo de Sasa et al. (2019)



TRE: terapia de reposição enzimática; Gb3: globotriaosilceramida. Número entre parênteses representa o número de pacientes na análise.
Adaptado de Sasa et al. 2019 (65).

Figura 7. Alteração nos níveis plasmáticos médios de Gb3 para pacientes do sexo feminino com DF de início tardio com e sem TRE prévia no estudo de Sasa et al. (2019)



TRE: terapia de reposição enzimática; Gb3: globotriaosilceramida. Número entre parênteses representa o número de pacientes na análise.
Adaptado de Sasa et al. 2019 (65).

Os níveis basais de Gb3 no sedimento urinário foi de 2362 ± 1250 e 420 ± 636 nmol/g de creatinina (média $\pm$ desvio padrão) nos pacientes do sexo masculino com subtipo clássico e nas mulheres sem TRE anterior e de 1336 ± 1983 e 84 ± 64 nmol/g de creatinina (média $\pm$ desvio padrão) para homens clássicos e mulheres, respectivamente, que fizeram TRE anteriormente. Nos pacientes sem terapia de reposição enzimática anterior, os níveis de Gb3 no sedimento urinário diminuíram significativamente desde a linha de base até a última visita (de 2362 nmol/g de creatinina na linha de base para 954 nmol/g de creatinina; média de 3,4 anos de tratamento; $n = 67$; $p < 0,001$ para homens clássicos; e de 420 nmol/g de creatinina na linha de base para 208 nmol/g de creatinina; média de 2,8 anos de tratamento; $n = 80$; $p = 0,002$).

○ **Desfechos renais (65)**

Foi observado aumento significativo da proteinúria nos homens de ambos os subtipos de DF após 4 e 5 anos de TRE. Para as mulheres, não foi observada diferença entre a linha de base e todos os pontos temporais.

Foram observadas diminuições significativas na TFGe entre a linha de base e vários pontos temporais para pacientes do sexo masculino com DF clássica e pacientes do sexo feminino. As alterações anuais médias na TFGe ($\text{mL/min}/1,73\text{m}^2$) variaram de -2,88 a + 1,00 nos pacientes do sexo masculino com DF clássica e de -2,64 a -1,02 nas mulheres.

Para pacientes do sexo masculino, a redução da TFGe é tão menor, o quão maior é a taxa da linha de base. As alterações anuais médias na TFGe variaram de -2,22 a -0,92 nos homens

cuja TFG_e basal estava acima de 60, mas de -4,45 a -2,76 nos homens cuja TFG_e basal estava abaixo de 60. As alterações anuais médias na TFG_e variaram de -1,38 a -0,95 nos homens e mulheres cuja proteinúria basal estava abaixo de 300 mg/dia, respectivamente, e de -4,52 a -2,14 nos homens e mulheres cuja proteinúria basal estava acima de 300 mg/dia, respectivamente. As alterações médias anuais na TFG_e foram -1,64 nos homens sem hipertensão e -0,98 nas mulheres sem hipertensão, mas foram -3,92 nos homens com hipertensão e -1,93 nas mulheres com hipertensão.

- **Dor (65)**

Não foram observadas alterações significativas na pontuação média geral do BPI da pior dor desde a consulta inicial até a última consulta (de 2,57 na consulta inicial a 2,78, média de 3,1 anos após, $n = 296$, $p = 0,209$) para todos os pacientes (sexo masculino clássicos, sexo masculino de início tardios e mulheres). Entretanto, a pontuação média do BPI da pior dor caiu significativamente da linha de base para 0,5, 1, 2 e 3 anos de tratamento nos pacientes com dor moderada na linha de base, e da linha de base para todos os pontos de tempo nos pacientes com dor intensa na linha de base.

Na pontuação média geral do BPI de intensidade da dor e interferência da dor nas atividades diárias, não foram observadas alterações significativas entre a linha de base até a última visita para todos os pacientes (de 1,49 e 1,41 na consulta inicial a 1,57 e 1,42, média de 3,0 e 3,1 anos após o início da TRE, $n = 294$ e 284 , $p = 0,436$ e $p = 0,939$, respectivamente).

- **Desfechos cardíacos (65)**

O sistema de condução cardíaco foi avaliado pela duração do QRS, medida por eletrocardiografia. A duração de QRS aumentou da linha de base até a última visita para homens (ambos subtipos) (de 121,9 a 127,0 ms, média de 3,1 anos de tratamento, $n = 114$, $p = 0,038$) e para mulheres (de 104,2 a 108,5 ms, média de 2,9 anos de tratamento, $n = 98$, $p = 0,040$). O aumento de QRS pode significar um distúrbio de condução intra-ventricular. No entanto, o valor na última visita estava dentro da normalidade ou ligeiramente superior.

Foram observados aumentos significativos do índice de massa ventricular esquerda durante os quatro anos de tratamento nos pacientes do sexo masculino com DF clássica. Para todos os pacientes com hipertensão não foi observada mudança no índice de massa ventricular esquerda entre a linha de base e a última visita (de 72,1 a 73,9 g/m^{2.7}, média de 3,0 anos de tratamento, $n = 26$, $p = 0,608$). Para todos os pacientes sem hipertensão, o índice de massa ventricular esquerda

aumentos da linha de base até a última visita (de 64,9 a 69,1 g/m^{2,7}, média de 2,9 anos de tratamento, n = 112, p = 0,021).

A fração de ejeção diminuiu significativamente da linha de base até a última visita nos homens (ambos subtipos) (de 60,3 para 57,6, média de 3,1 anos de tratamento, n = 94, p = 0,011) e mulheres (de 63,6 para 60,0, média de 2,7 anos de tratamento, n = 75, p = 0,003).

- **Segurança (65)**

Dos 493 participantes do estudo, ou seja, considerando também os homens com DF de início tardio, 121 (24,5%) apresentaram 812 reações adversas ao tratamento, incluindo reações relacionadas à infusão. As reações adversas ao tratamento mais comuns (que ocorreram 50 vezes ou mais) foram: rash (128 eventos em 6 pacientes), mal-estar (103 eventos em 14 pacientes), eritema (90 eventos em 3 pacientes), e dor extrema (63 eventos em 10 pacientes). Os resultados de segurança por subtipo de DF são apresentados na Tabela 13.

Reações adversas ao tratamento que resultaram em morte foram relatadas para 7 eventos em 4 pacientes do sexo masculino (subtipo de DF não relatado). Esses eventos não foram reações relacionadas à infusão. Um paciente morreu de choque séptico, função hepática anormal, diminuição da contagem de plaquetas e infarto cerebral. Nos outros três casos, a causa da morte era desconhecida ou insuficiência cardíaca.

Tabela 13. Resultados de segurança por subtipo de doença da Fabry no estudo de Sasa et al. (2019)

	n	Reação relacionada à infusão		Reação relacionada à infusão grave		Reação adversa ao tratamento exceto Reação relacionada à infusão		Reação adversa ao tratamento grave exceto Reação relacionada à infusão	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Homens clássicos	238	33	13,9	3	1,3	36	15,1	7	2,9
Homens outras variantes	56	8	14,3	1	1,8	13	23,2	4	7,1
Mulheres	198	21	10,6	2	1,0	20	10,1	4	2,0

Extraído de Sasa et al. 2019 (65).

Conclusões dos autores

Segundo os autores, a DF está relacionada à queda de qualidade de vida relacionada a saúde com o tempo, e que a manutenção dos resultados de EQ-5D ao longo do tempo pode ser um reflexo da diminuição da progressão da doença. Com relação à dor, um desfecho importante e de alto impacto na qualidade de vida das pessoas com DF, os autores relataram que 55% dos pacientes do estudo utilizaram analgésicos o que pode ter influenciado no bom resultado observado, mas que isso é o esperado, uma vez que o tratamento da dor da DF é TRE associada a analgésicos.

Com relação à função renal, os autores relataram já ser conhecido o fato de a TRE não diminuir a proteinúria, e que no estudo dos 217 pacientes avaliáveis para esse desfecho, 102 estavam utilizando inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina e vitamina D, medicamentos que têm sido associados a redução da proteinúria em pessoas com DF, de forma que recomendam que eles sejam associados à TRE para diminuir a proteinúria.

Segundo os autores, no estudo o declínio médio anual da TFGe foi menor que o observado em estudos da história natural da doença. Isso e a diferença de idade de início da diálise ou transplante renal antes e depois do tratamento pode sugerir que a TRE prolongue o tempo até a doença renal crônica em estágio final em 4,1 a 7,2 anos.

Não foi observada mudança no índice de massa ventricular esquerda no estudo, e os autores apontam que esse é um resultado positivo, uma vez que se espera que esse índice aumente com o tempo em pacientes não tratados.

Os autores consideraram que em geral, a TRE com alfafalsidase foi bem tolerada e segura e associada a diminuição da progressão da doença.

■ **Parini et al. (2020) (66)**

Parini et al (2020) (66) conduziram um estudo retrospectivo utilizando dados de pacientes do sexo masculino registrados no FOS com o objetivo de determinar o impacto do uso de alfafalsidase nos desfechos renais e cardíacos. Os pacientes foram estratificados em três coortes de acordo com a idade de início do uso de alfafalsidase: ≤ 18 anos (coorte 1; criança), >18 e ≤ 30 anos (coorte 2; adulto jovem) e >30 anos (coorte 3; adulto). Os autores avaliaram: a idade dos pacientes no início dos sintomas, diagnóstico e início da TER, duração da TRE; a TFGe; nível de proteinúria, iMVE e os resultados do *Fabry Outcome Survey-Mainz Severity Score Index* (FOS-

MSSI). O FOS-MSSI é um índice de pontuação usado para medir a intensidade da DF e consiste na avaliação de componentes gerais, neurológicos, cardiovasculares e renais, que são combinados para calcular o escore total do MSSI. Escores <20 são considerados leves, 20–40 moderados e >40 graves. E o julgamento clínico sobre o escore deve levar em consideração a idade do paciente. De acordo com os autores, os resultados dos desfechos renais e cardíacos foram analisados desde a linha de base (definida como dentro de uma janela de -6 a +3 meses em torno do início da TRE) até 10 anos após o início da TRE.

A análise incluiu 560 pacientes do sexo masculino: 151 (27,0%) na coorte 1, 155 (27,7%) na coorte 2 e 254 (45,4%) na coorte 3. A idade mediana no início dos sintomas foi menor na coorte 1 (7,5 [0,0-16,0] anos) do que na coorte 2 (8,0 [0,0-17,0] anos) ou coorte 3 (9,0 [0,0-17,0] anos; $p = 0,017$). A idade ao diagnóstico foi maior em cada faixa etária sucessiva e o valor mediano de variação foi de 11,0 (0,0-18,0) anos na coorte 1 a 31,0 (0,0-69,0) anos na coorte 3. Essas características demográficas e clínicas na linha de base dos pacientes incluídos no estudo estão descritas na Tabela 14.

Tabela 14. Características demográficas e clínicas na linha de base dos pacientes incluídos no estudo

Características	Coorte 1 (≤18 anos) n = 151	Coorte 2 (>18 e ≤30 anos) n = 155	Coorte 3 (>30 anos) n = 254	Total N = 560	Valor de p
Idade do início dos sintomas (anos)					
Média (DP)	7,6 (3,7)	8,5 (4,4)	8,9 (3,7)	8,5 (3,9)	0,017
Mediana (Q1; Q3)	7,5 (5,0; 10,0)	8,0 (5,0; 12,0)	9,0 (6,0; 12,0)	8,0 (6,0; 11,0)	
Variação	0,0 –16,0	0,0 –17,0	0,0 –17,0	0,0 –17,0	
Idade ao diagnóstico (anos)					
Média (DP)	10,4 (4,6)	17,8 (6,7)	29,3 (13,9)	21,1 (13,0)	<0,001
Mediana (Q1; Q3)	11,0 (8,0 – 14,0)	18,0 (14,0 – 23,0)	31,0 (17,0 – 39,0)	17,0 (11,0 – 30,0)	
Variação	0,0 –18,0	0,0 –28,0	0,0 –69,0	0,0 –69,0	
Idade de início da TRE (anos)					
Média (DP)	13,0 (3,8)	24,1 (3,4)	41,6 (8,2)	29,1 (13,7)	<0,001
Mediana (Q1; Q3)	13,7 (10,9;16,1)	24,5 (21,2;26,9)	40,3 (34,9; 48,2)	27,7 (17,4; 39,4)	

Variação	2,5 – 18,0	18,0 – 29,9	30,0 – 69,2	2,5 – 69,2	
Duração da TRE (anos)					
Média (DP)	6,3 (4,3)	8,6 (4,9)	7,9 (4,9)	7,6 (4,8)	<0,001
Mediana (Q1; Q3)	5,5 (2,9;9,4)	8,4 (4,0;12,4)	7,0 (3,8;12,2)	7,1 (3,6;11,7)	
Variação	0,0 – 16,3	0,0 – 17,1	0,0 – 18,1	0,0 – 18,1	
FOS-MSSI					
Média (DP)	9,8 (7,2)	15,1 (8,5)	24,7 (11,4)	18,1 (11,6)	<0,001
Mediana (Q1; Q3)	8,0 (5,0;12,5)	13,5 (8,3;21,5)	23,5 (16,5;33,5)	16,0 (8,5;25,5)	
Variação	0,0 – 35,0	0,0 – 39,5	1,0 – 52,5	0,0 – 52,5	
TFGe, ml/min/1,73m2					
Média (DP)	113,8 (26,9)	118,3 (20,0)	87,1 (29,0)	103,7 (29,7)	<0,001
Mediana (Q1; Q3)	112,4 (96,5;133,2)	120,9 (109,9;129,6)	93,1 (62,7;110,7)	109,1 (85,7;123,3)	
Variação	48,9 – 171,1	35,6 – 163,4	23,2 – 145,2	23,2 – 171,1	
Proteinúria, mg/dia					
Média (DP)	120,6 (239,3)	295,2 (476,6)	801,9 (952,6)	486,3 (766,1)	<0,001
Mediana (Q1; Q3)	88,6 (27,0;142,4)	140,0 (70,0;220,0)	440,0 (200,0;1002,5)	180,0 (96,0;540,0)	
Variação	0,0 – 1870,0	0,0 – 2450,0	0,0 – 4900,0	0,0 – 4900,0	
iMVE, g/m2,7					
Média (DP)	36,7 (7,9)	40,4 (11,0)	56,7 (16,0)	46,4 (15,6)	<0,001
Mediana (Q1; Q3)	34,9 (23,3;38,4)	37,9 (33,1;45,8)	55,6 (45,8;67,9)	43,2 (34,3;55,5)	
Variação	22,0 – 61,0	19,2 – 76,9	25,8 – 96,6	19,2 – 96,6	

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; TRE: terapia de reposição enzimática; FOS-MSSI: *Fabry Outcome Survey-Mainz Severity Score Index*; iMVE: índice de massa ventricular esquerda; Q: quartil; DP: desvio padrão.

Adaptado de Parini et al (2020) (66)

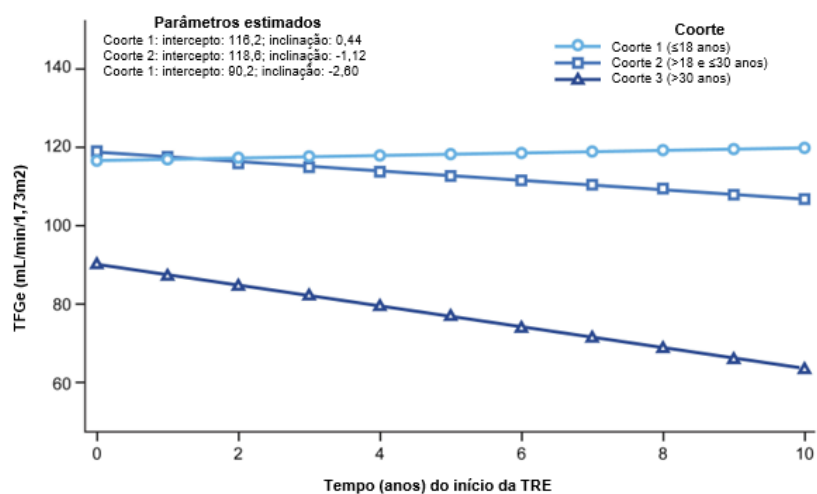
De acordo com os autores, após comparação das coortes, os valores médios gerais de TFG_e e proteinúria não diferiram significativamente entre os pacientes nas coortes 1 e 2 durante o período de acompanhamento para TRE, enquanto algumas diferenças significativas foram encontradas para o iMVE.

No entanto, uma comparação de pacientes nas coortes 1 e 3 mostrou diferenças significativas nos valores médios gerais para TFG_e (117,9 versus 79,9 mL/min/1,73 m², respectivamente), proteinúria (210,7 versus 819,5 mg/dia, respectivamente) e iMVE (33,6 versus 55,5 g/m²,7, respectivamente; $p < 0,001$ para cada). Uma comparação de pacientes nas coortes 2 e 3 também mostrou diferenças significativas nos valores médios gerais para TFG_e (114,1 versus 79,9 mL/min/1,73 m², respectivamente), proteinúria (395,5 versus 819,5 mg/dia, respectivamente) e iMVE (40,0 versus 55,5 g/m²,7, respectivamente; $p < 0,001$ para cada).

Para os pacientes da coorte 1, segundo os autores, não foram observadas alterações anuais significativas na TFG_e, proteinúria ou iMVE durante todo o período de acompanhamento. Para os pacientes da coorte 2, embora a proteinúria e o iMVE tenham permanecido estáveis, a TFG_e mostrou um declínio anual significativo ao longo do período de acompanhamento (inclinação, $-1,12$ mL/min/1,73 m² [IC 95%], $-1,77$ a $-0,47$]; $p < 0,001$). Para os pacientes da coorte 3, uma deterioração anual significativa durante o período de acompanhamento foi demonstrada para TFG_e (inclinação, $-2,60$ mL/min/1,73 m² [IC 95%, $-3,16$ a $-2,04$]; $p < 0,001$), proteinúria (inclinação, $+34,10$ mg/dia [IC 95%, $18,48$ – $49,71$]; $p < 0,001$) e iMVE (inclinação, $+0,59$ g/m²,7 [IC 95%, $0,23$ – $0,95$]; $p = 0,001$).

As taxas anuais estimadas de mudança ao longo do período de acompanhamento para cada coorte por parâmetro, mostrando que os pacientes na coorte 3 tiveram piora nas taxas de mudança durante o acompanhamento para TFG_e, proteinúria e iMVE em comparação com as coortes 1 e 2 são ilustradas nas Figura 8, Figura 9 e Figura 10.

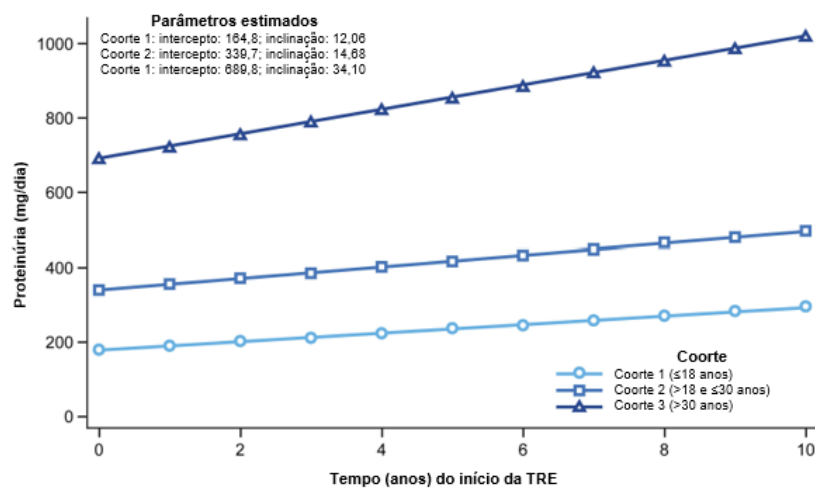
Figura 8. Linhas de regressão estimadas para TFGe ao longo do tempo de acordo com a idade no início do uso de TRE



TRE: terapia de reposição enzimática; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

Adaptado de Parini et al (2020) (66)

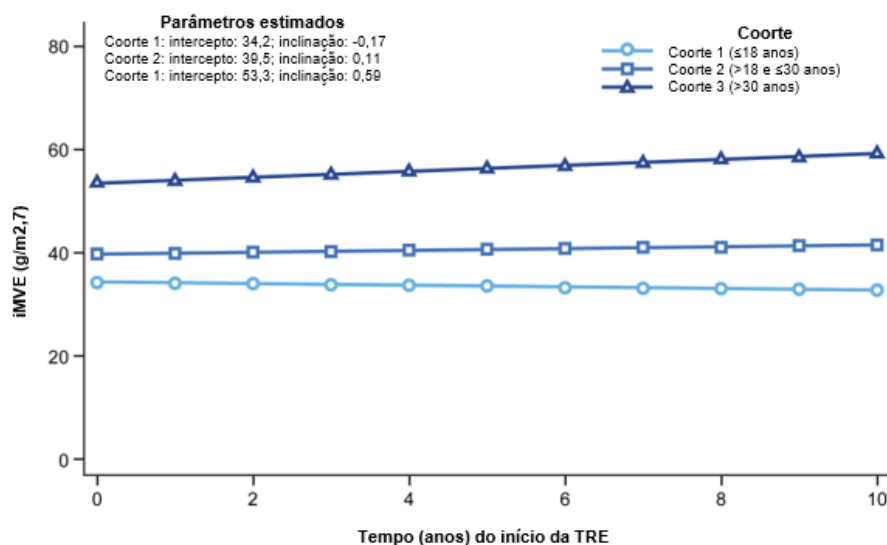
Figura 9. Linhas de regressão estimadas para proteinúria ao longo do tempo de acordo com a idade no início do uso de TRE



TRE: terapia de reposição enzimática.

Adaptado de Parini et al (2020) (66)

Figura 10. Linhas de regressão estimadas para iMVE ao longo do tempo de acordo com a idade no início do uso de TRE



TRE: terapia de reposição enzimática; iMVE: índice de massa ventricular esquerda.

Adaptado de Parini et al (2020) (66)

Conclusões dos autores

De acordo com os autores as três coortes incluídas no estudo representam efetivamente populações em diferentes estágios de progressão da doença, conforme esperado e refletido pelos escores FOS-MSSI e os sintomas clínicos. Os autores observaram que os pacientes tratados com TRE na infância ou início da idade adulta (coortes 1 e 2) exibiram uma inclinação estável da TFG_e ou um leve declínio na inclinação da TFG_e, respectivamente, e nenhuma alteração na inclinação da proteinúria durante seguimento do estudo. As inclinações para TFG_e e proteinúria foram muito mais pronunciadas na coorte 3 em comparação com as coortes 1 e 2.

Também foi ressaltado que devido à falta de um grupo controle de pacientes não tratados, não é possível afirmar até que ponto as inclinações são favoráveis nas coortes 1 e 2. No entanto, o efeito da TRE na progressão natural da doença é facilmente reconhecido ao se comparar os achados mencionados com os de pacientes não tratados. Além disso, o estudo demonstrou que em pacientes com doença renal mais grave, a proteinúria mais alta foi observada no início do estudo e foi consistentemente alta durante todo o período de acompanhamento. De acordo com uma idade de início da proteinúria previamente relatada de 34 ± 10 anos, aumentos significativos nas taxas anuais de proteinúria foram encontrados apenas em pacientes da coorte 3, enquanto

em pacientes que iniciaram a TRE na infância ou no início da idade adulta, alterações anuais de proteinúria não foram identificados. O iMVE não progrediu nas coortes 1 e 2 ao longo do período de acompanhamento. Embora em pacientes com menos de 30 anos a prevalência de iMVE seja conhecida por ser baixa, segundo os autores, é possível que a TRE tenha contribuído para estabilizar o iMVE nas coortes 1 e 2. Na coorte 3, houve evidência de deterioração significativa do iMVE ao longo do curso do período de acompanhamento.

Por fim, os autores concluíram que o estudo demonstrou que a TRE está associada à atenuação da doença renal e cardíaca progressiva relacionada à DF em pacientes que iniciaram o tratamento entre 18 e 30 anos de idade (coorte 2). Além disso, os dados sugerem que esse efeito pode ser ainda mais pronunciado na coorte 1 (pacientes iniciando TRE antes dos 18 anos), e, que, em geral, espera-se que os pacientes mais velhos tenham um pior prognóstico na DF. O que, reforça a ideia de iniciar o tratamento precocemente para obter uma desaceleração da progressão da doença.

▪ **Feriozzi et al. (2020) (67)**

Feriozzi et al (2020) conduziram um estudo retrospectivo avaliando os riscos de eventos cardiovasculares e renais em pacientes do FOS que utilizaram alfacalsidase. Foram incluídos no estudo pacientes do sexo masculino e feminino que tivessem iniciado TRE com alfacalsidase durante a idade adulta (idade ≥ 18 anos), não tivessem feito diálise renal e/ou transplante renal antes de iniciar o tratamento com alfacalsidase e ter sido submetido a avaliações cardiovasculares e/ou renais no momento do início do tratamento. Os autores avaliaram como desfechos eventos cardiovasculares, que incluíram infarto do miocárdio, HVE, insuficiência cardíaca, arritmia, anormalidade de condução e cirurgia cardíaca, e eventos renais, que incluíram diálise, transplante e insuficiência renal.

Segundo os autores, entre os 560 pacientes (269 homens; 291 mulheres) com dados de iMVE disponíveis, 306 (55%) tinham HVE e 254 (45%) tinham iMVE normal na linha de base. Dos 1.093 pacientes com dados de TFGe na linha de base disponíveis, 433 (39,6%) tiveram TFGe baixo e 660 (60,4%) foram classificados como tendo um valor de TFGe normal. Comparado com o subgrupo que apresentava iMVE normal no início do estudo, o subgrupo com HVE foi semelhante em termos de distribuição por sexo (47,7% versus 48,4% homens; $p = 0,867$), mas teve uma média de idade (DP) maior no início dos sintomas (27,2 [18,7] versus 18,1 [15,4] anos $p < 0,001$), idade ao diagnóstico (45,2 [15,4] versus 30,4 [15,5] anos $p < 0,001$) e idade no início da alfacalsidase (51,2 [12,2] versus 37,0 [13,5] anos $p < 0,001$), e TFGe inferior (83,0 [24,7] versus 103,9 [22,3] mL/min/1,73 m² $p < 0,001$). Os dados

O risco de evento cardiovascular foi maior no subgrupo com HVE versus IMVE normal no início do estudo (razão de risco [HR] = 1,57; IC 95%, 1,21-2,05; $P < 0,001$), mas o risco de evento renal foi semelhante entre os 2 subgrupos (HR = 1,90; IC 95%, 0,94-3,85; $P = 0,074$). Entre os 1.093 pacientes (551 homens; 542 mulheres) com dados de eGFR disponíveis, 433 (40%) tiveram uma eGFR baixa e 660 (60%) tiveram uma eGFR normal na linha de base. O subgrupo com uma TFG baixa no início do estudo teve um risco significativamente maior de um evento cardiovascular (HR = 1,33; IC 95%, 1,04–1,70; $P = 0,021$) ou um evento renal (HR = 5,88; IC 95%, 2,73–12,68 ; $P < 0,001$) em comparação com pacientes com TFG normal no início do estudo. Essas características demográficas e clínicas na linha de base dos pacientes incluídos no estudo estão descritas na Tabela 15.

Tabela 15. Características demográficas e clínicas na linha de base dos pacientes incluídos no estudo

Características	iMVE anormal n = 306	iMVE normal n =254	iMVE total n =560	Valor de p	TFGe anormal n = 433	TFGe normal n = 660	TFGe total n = 1093	Valor de p
Sexo, n (%)								
Feminino	160 (52,3)	131 (51,6)	291 (52,0)	0,867	221 (51,0)	321 (48,6)	542 (49,6)	0,437
Masculino	146 (47,7)	123 (48,4)	269 (48,0)		212 (49,0)	339 (51,4)	551 (50,4)	
Idade do início dos sintomas (anos)								
Média (DP)	45,2 (15,4)	30,4 (15,5)	38,5 (17,1)	<0,001	45,9 (16,8)	32,3 (15,5)	37,8 (17,3)	<0,001
Mediana (Q1; Q3)	46,0 (35,0; 56,0)	27,0 (18,0;41,0)	40,0 (24,0;52,0)		48,0 (37,0;58,0)	31,0 (20,0;43,0)	38,0 (23,5;52,0)	
Idade de início do uso de alfacalsidase (anos)								
Média (DP)	51,2 (12,2)	37,0 (13,5)	44,8 (14,6)	<0,001	52,6 (12,9)	38,5 (13,2)	44,1 (14,8)	<0,001
Mediana (Q1; Q3)	50,9 (42,1;61,0)	34,2 (26,4;46,7)	45,2 (33,0;56,4)		53,2 (44,9;61,7)	36,9 (27,3;47,9)	44,4 (32,0;55,5)	
Duração do tratamento (anos)								
Média (DP)	6,9 (4,5)	7,6 (4,8)	7,2 (4,6)	0,082	6,8 (4,7)	6,4 (4,6)	6,5 (4,6)	0,117
Mediana	6,0	7,1	6,3		5,7	5,0	5,2	

(Q1; Q3)	(3,6;93,)	(3,6;11,5)	(3,6;10,1)		(3,1;9,9)	(3,0;8,5)	(3,0;9,2)	
TFGe, ml/min/1,73m2								
Média (DP)	83,0 (24,7)	103,9 (22,3)	92,7 (25,8)	<0,001	66,1 (18,7)	112,6 (13,9)	94,1 (27,8)	<0,001
Mediana (Q1; Q3)	85,9 (67,7;101,0)	106,5 (88,6;120,8)	94,8 (76,9;111,1)		70,6 (54,5;81,1)	111,1 (100,7;122,3)	98,3 (76,4;114,6)	
iMVE g/m2,7								
Média (DP)	68,8 (16,6)	37,5 (7,0)	54,6 (20,4)	<0,001	60,8 (20,5)	49,0 (18,9)	54,1 (20,5)	<0,001
Mediana (Q1; Q3)	64,1 (55,6;79,0)	38,0 (32,7;42,8)	51,5 (39,0;66,1)		56,4 (47,0;71,2)	44,0 (35,6;58,7)	50,8 (38,5;64,6)	

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; TRE: terapia de reposição enzimática; iMVE: índice de massa ventricular esquerda; Q: quartil; DP: desvio padrão.

Adaptado de Feriozzi et al (2020) (67)

Segundo os autores, da mesma forma, em comparação com o subgrupo que teve uma TFG normal no início do estudo, o subgrupo com uma baixa TFG apresentou distribuição de sexo semelhante (49,0% versus 51,4% do sexo masculino; $p = 0,437$), mas teve uma média de idade [DP] maior no início dos sintomas (28,7 [20,1] versus 21,0 [16,1] anos $p < 0,001$), idade ao diagnóstico (45,9 [16,8] versus 32,3 [15,5] anos $p < 0,001$) e idade de início do tratamento com alfacalcidol (52,6 [12,9] versus 38,5 [13,2] anos $p < 0,001$); e tiveram um iMVE médio (DP) mais alto (60,8 [20,5] versus 49,0 [18,9] g/m², $p < 0,001$).

Ademais, as durações médias (DP) do tratamento foram semelhantes entre o subgrupo com HVE versus o subgrupo com iMVE normal na linha de base (6,9 [4,5] versus 7,6 [4,8] anos, respectivamente $p = 0,082$), bem como entre o subgrupo de pacientes com TFG baixa versus TFG normal no início do estudo (6,8 [4,7] versus 6,4 [4,6] anos $p = 0,117$). O subgrupo com HVE na linha de base, em comparação com o subgrupo com iMVE normal na linha de base, apresentava um risco significativamente maior de um evento cardiovascular ou renal ($p < 0,0001$ e $p = 0,0007$, respectivamente).

Os tempos médios desde o início do tratamento com alfacalcidol até o primeiro evento cardiovascular foram 9,6 e 53,4 meses nos subgrupos com HVE e iMVE normal na linha de base, respectivamente. Já em relação à mediana do tempo até o primeiro evento renal, segundo os autores, esse tempo não foi atingido, significando que 50% dos pacientes ainda não haviam apresentado nenhum evento renal ao final do período de acompanhamento do estudo. O subgrupo com TFG baixa no início do estudo teve um risco significativamente maior para um evento cardiovascular ou renal em comparação com o subgrupo com TFG normal no início do estudo (ambos, $p < 0,0001$). Além disso, esse grupo de pacientes teve um tempo significativamente menor para o primeiro evento cardiovascular (12,0 versus 69,2 meses, respectivamente $p < 0,001$). O tempo médio desde o início do tratamento com alfacalcidol até o primeiro evento renal não foi atingido, o que significa que 50% dos pacientes ainda não haviam apresentado um evento renal ao final do período de acompanhamento do estudo.

Ainda de acordo com os autores, as associações entre os principais parâmetros do estudo (ou seja, sexo, idade, TFG e iMVE) e o risco de um evento cardiovascular ou renal foram investigados por meio de análises multivariadas de regressão de Cox. De acordo com os achados univariados do teste de log-rank, a regressão de Cox revelou que um evento cardiovascular era significativamente mais provável de ocorrer no subgrupo com HVE e baixa TFG no início do tratamento com alfacalcidol, enquanto sexo e idade não estavam significativamente associados. Especificamente, em comparação com o subgrupo sem HVE no início do tratamento com alfacalcidol, os pacientes com HVE foram 57% mais propensos a sofrer um evento cardiovascular (taxa de risco [HR] = 1,57; IC 95%, 1,21-2,05; $p < 0,001$). O subgrupo com TFG baixa em comparação com o subgrupo com TFG normal no início do tratamento com

alfagalsidase foi 33% mais propenso a sofrer um evento cardiovascular (HR = 1,33; IC 95%, 1,04–1,70; p= 0,021).

Houve associações significativas entre sexo masculino, HVE e TFG baixa no início do tratamento com alfagalsidase e eventos renais. O subgrupo com TFG baixa no início do tratamento foi 6 vezes mais propenso a sofrer um evento renal (HR = 5,88; IC 95%, 2,73-12,68; p <0,001), enquanto no subgrupo com iMVE anormal no início do tratamento, o risco foi quase 2 vezes maior, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (HR = 1,90; IC 95%, 0,94–3,85; p = 0,074). O sexo feminino foi associado a um risco reduzido de evento renal (HR = 0,27; IC 95%, 0,14–0,51; p <0,001). No entanto, a idade não foi associada à ocorrência de um evento renal (HR = 0,94; IC 95%, 0,73–1,20; p = 0,614).

- **Conclusões dos autores**

Segundo os autores os resultados do estudo demonstraram que em pacientes com DF confirmada que foram tratados com alfagalsidase, a presença de HVE e função renal reduzida no início do tratamento foram associadas a riscos significativos de eventos cardiovasculares e renais. E, portanto, esses resultados, além das de estudos anteriores, apoiam o diagnóstico oportuno da DF e o início precoce da TRE, antes do início da HVE ou insuficiência renal, para prevenir os processos patológicos que levam a resultados cardiovasculares e renais com mal prognóstico.

5.3 Avaliação da qualidade metodológica e certeza da evidência

A avaliação da qualidade metodológica das quatro revisões sistemáticas incluídas foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR-2 (58). Dentre elas, três foram consideradas com qualidade criticamente baixa por apresentarem um ou mais problemas críticos relacionados com a revisão sistemática, como por exemplo, não listarem os estudos que foram excluídos e não realizarem a avaliação da qualidade metodológica dos estudos clínicos incluídos a partir de uma ferramenta adequada (64,68). A revisão realizada por Dib et al. 2016 (63) foi classificada com qualidade alta, se adequando a todos os critérios estabelecidos pela ferramenta de avaliação da qualidade metodológica. Os resultados completos estão apresentados na Tabela 16.

Tabela 16. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas de acordo com a ferramenta AMSTAR-2

Autores Domínio	Dib et al. 2016 (63)	Spada et al. 2019(61)	Germain et al. 2019(62)	Germain et al. 2019 (64)
1 - As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim	Sim
2 - O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? (crítico)	Sim	Sim	Sim	Sim
3 - Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim
4 - Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? (crítico)	Sim	Não	Não	Não
5 - Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim	Não	Não	Não
6 - Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Não	Não	Não
7 - Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões? (crítico)	Sim	Não	Não	Não
8 - Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim	Sim	Sim	Sim
9 - Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? (crítico)	Sim	Não	Não	Não
10 - Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim	Não	Não	Não
11 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados? (crítico)	Sim	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
12 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
13 - Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos	Sim	Não	Não	Não

individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão? (crítico)				
14 - Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Não	Não	Não
15 - Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? (crítico)	Sim	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
16 - Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim
Pontuação total do estudo (de 16)	16	5	5	5
Qualidade metodológica geral (C=Críticamente baixa, B=Baixa, M=Moderada, A=Alta)	A	C	C	C

Adaptado de Shea et al. 2017 (58)

A qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos foi realizada de acordo com a ferramenta Newcastle-Ottawa (57). Os estudos foram classificados como de qualidade moderada apenas por não apresentarem um grupo comparador, no entanto todos os outros critérios estabelecidos pela ferramenta estavam adequados. O resultado da avaliação é apresentado na tabela abaixo.

Tabela 17. Qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos de acordo com a ferramenta Newcastle-Ottawa

Domínio	Item	Sasa et al. (2019)	Parini et al. (2020)	Feriozzi et al (2020)
Seleção	Representatividade da coorte exposta	*	*	*
	Seleção da coorte não-exposta	-	-	-
	Determinação da exposição	*	*	*

	Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	*	*	*
Comparabilidade	Comparabilidade das coortes na base do desenho ou análise de controle para fatores de confusão	-	-	-
Desfechos	Avaliação do desfecho	-	-	-
	Acompanhamento longo suficiente para os desfechos observados ocorrerem	*	*	*
	Adequação do acompanhamento das coortes	*	*	*
Classificação		Qualidade moderada	Qualidade moderada	Qualidade moderada

Adaptado de Wells et al. 2014 (57)

A certeza da evidência foi avaliada utilizando a ferramenta GRADE (59). A qualidade da evidência dos estudos observacionais foi classificada como de baixa qualidade, tanto para os desfechos críticos (qualidade de vida, mortalidade e segurança) quanto para os desfechos importantes (níveis de Gb3, desfechos renais e cardíacos). É importante ressaltar que estudos observacionais já iniciam no sistema GRADE com qualidade baixa, uma vez que o ponto de partida da avaliação da qualidade da evidência é o delineamento de pesquisa. A certeza da evidência dos estudos observacionais incluídos na revisão sistemática está apresentada na Tabela 18.

Tabela 18. Certeza da evidência dos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais de acordo com a ferramenta GRADE

Avaliação da Certeza							Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		

Qualidade de vida

1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○ ○ Baixa	CRÍTICO
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------------	---------

Mortalidade

1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○ ○ Baixa	CRÍTICO
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------------	---------

Segurança

1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○ ○ Baixa	CRÍTICO
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------------	---------

Níveis de Gb3

1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○ ○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------------	------------

Avaliação da Certeza							Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		

Desfechos renais

3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○ ○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------------	------------

Desfechos cardíacos

3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○ ○ Baixa	IMPORTANTE
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------------	------------

5.4 Discussão das Evidências Clínicas

Nessa revisão sistemática, cujo objetivo foi o de avaliar a eficácia, efetividade e segurança do uso da alfafalsidase no tratamento de pacientes com sete anos de idade ou mais com fenótipo clássico da doença de Fabry, foram incluídos sete estudos, sendo quatro revisões sistemáticas (que incluíram os estudos primários que avaliaram a tecnologia) e três estudos observacionais. Todos os estudos incluídos avaliaram como desfechos níveis plasmáticos e urinários de Gb3 e medidas de funções renal e cardíaca. Desfechos importantes para serem avaliados, uma vez que o defeito enzimático na DF acarreta o acúmulo de Gb3, e, consequentemente, depósito desse substrato nas células do miocárdio e renais, por exemplo, causando estreitamentos e dilatações que podem progredir para isquemia, organomegalias e disfunções viscerais.

A metanálise realizada por Dib et al. (2016) (63), em uma inspeção nos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo incluídos por Dib et al. (2016) (63), quais sejam os estudos conduzidos por Schiffmann et al. (2001) (69) e Hughes et al. (2008) (70), mostraram que a pontuação média da gravidade da dor neuropática, utilizando o BPI, diminuiu, e

que o uso da alfafalsidase estava relacionado a melhora da qualidade de vida considerando o desfecho dor.

Além disso, foi observada a diminuição significativa do alargamento mesangial dos glomérulos, da depuração da inulina, da concentração plasmática de Gb3, do aumento significativo da depuração média da creatinina, na melhora significativa na condução cardíaca e na massa ventricular esquerda e um aumento significativo no peso corporal dos pacientes do grupo alfafalsidase. No que diz respeito à segurança, não ocorreu nenhum óbito, o tratamento com alfafalsidase foi bem tolerado e a maior parte dos eventos adversos relatados estavam relacionados a sintomas tipicamente observados em pacientes com DF ou consistiam em reações leves a infusão (65,69,70).

Esses estudos incluíram apenas homens afetados com DF, o que pode ser explicado pela necessidade de homogeneidade da amostra e período de condução do estudo (anterior aos anos 2000) tendo em vista os desafios envolvidos na condução de estudos clínicos sobre doenças raras. Além disso, apesar de a herança ligada o X ter sido descrita na década de 60 e de no mesmo estudo já ter sido identificadas mulheres com DF (116), à época do planejamento do estudo, na década de 1990, havia um entendimento de que a doença não poderia afetar mulheres da mesma forma que afeta homens. Mulheres com DF podem apresentar fenótipo semelhante ao dos homens com fenótipo clássico. É importante ressaltar que os resultados desses estudos (69,70) convergiram com os obtidos pelo estudo de pós-comercialização conduzido por Sasa et al. (2016) (65) o qual incluiu mulheres. Assim como os resultados dos estudos observacionais conduzidos por Parini et al. (2020) (66) e Feriozzi et al. (2020) (67), que utilizou dados de pacientes da FOS, que demonstraram o impacto do uso da TRE precocemente no risco dos pacientes desenvolverem eventos cardiovasculares ou renais.

O estudo conduzido por Parini et al. (2020) (66) demonstrou alfafalsidase está associada à atenuação da doença renal e cardíaca progressiva relacionada à DF em pacientes que iniciaram o tratamento entre 18 e 30 anos de idade. Além disso, os dados sugerem que esse efeito pode ser ainda mais pronunciado em pacientes iniciando TRE antes dos 18 anos. O que reforça a ideia de iniciar o tratamento precocemente para obter uma desaceleração da progressão da doença. Germain et al. (2019) (62,64) e Spada et al. (2018) (61) avaliaram o uso da alfafalsidase em homens, mulheres e crianças, em três revisões sistemáticas distintas, na qual os principais estudos clínicos foram incluídos, bem como estudos observacionais. Por meio dessas revisões, os autores demonstraram que o uso de alfafalsidase está associado a diminuição dos níveis plasmáticos, urinários e em diferentes tipos de células renais e cardíacas de Gb3. Além disso, o uso de alfafalsidase foi associado, a redução e estabilização da massa ventricular esquerda e a espessura da parede cardíaca, a melhora da sudorese, dos sintomas gastrointestinais, da dor e da qualidade de vida relacionada a dor.

Os dados relatados para pacientes com DF de início tardio refletem de forma em alguma medida os resultados observados em pacientes com fenótipo clássico. Muitas publicações incluídas nas revisões de Germain et al (2019) sobre homens e mulheres com DF podem ter descrito resultados para uma mistura de pacientes com doença clássica, doença de início tardio ou variantes de significado desconhecido, ou não especificaram se os pacientes tinham doença clássica ou de início tardio. Dessa forma, nas revisões sistemáticas de Germain que avaliaram o uso da alfafalsidase em mulheres e em homens, os resultados encontrados podem estar subestimando o valor do tratamento para os indivíduos com variantes clássicas.

É importante salientar que, apesar dos estudos não realizarem a avaliação de desfechos considerados críticos (como sobrevida e número de eventos clínicos como número de pacientes com doença renal crônica em estágio final ou com arritmia), os desfechos em que houve benefício uso de alfafalsidase para pacientes com fenótipo clássico, seja por melhora ou por estabilização, são importantes quando considerado o cenário da DF: **função renal e função cardíaca**. Tanto que se consideram como objetivos da TRE: **retardar a progressão da doença, preservar órgãos alvo, e, consequentemente, melhorar a expectativa de vida dos indivíduos afetados. A expectativa de vida das pessoas com DF é reduzida em até 20 anos em homens e 15 em mulheres quando comparada à expectativa de vida da população geral (1,2,11).**

A partir da avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas, três apresentaram uma baixa qualidade metodológica por apresentarem um ou mais critérios críticos durante a avaliação e a revisão sistemática realizada por Dib et al., 2016 (63) apresentou uma alta qualidade metodológica. Os três estudos observacionais incluídos apresentaram qualidade metodológica moderada por não apresentarem grupo comparador, no entanto os estudos atenderam todos os outros os critérios da ferramenta.

E, embora por meio da ferramenta GRADE os estudos tenham sido avaliados com qualidade baixa, é importante ressaltar que o ponto de partida da avaliação da qualidade da evidência é o delineamento de pesquisa e, portanto, estudos observacionais sempre começaram a análise com baixa qualidade, uma vez que seu delineamento é comparado com ensaios clínicos randomizados. Mas ao considerarmos o universo de doenças raras crônicas e progressivas, como é o caso da doença de Fabry, os estudos observacionais apresentam significância importante para a geração de evidências de grandes coortes, de diversas etnias e de mundo real, ainda que os dados possam ser comparados apenas a controles históricos da doença; como é o caso do *Fabry Outcome Survey* (FOS) que teve início no ECR de Schiffmann em 2001 e acompanha os pacientes há mais de 20 anos (111).

5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA: CUSTO-UTILIDADE

6.1 Resumo das características da análise de custo-utilidade

Parâmetro	Descrição
Tipo de análise econômica	Custo-utilidade
Tipo de modelo de decisão analítica	Modelo de Markov
Intervenção	Alfagalsidase
Comparador	Tratamento de suporte
População-alvo	Pessoas com sete anos de idade ou mais com DF clássica
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Desfechos	QALY
Horizonte temporal	70 anos
Taxas de desconto	5%
Tipos de custos avaliados	Custos médicos diretos
Tipo de análise de sensibilidade	Probabilística e determinística

Nota: QALY: anos de vida ajustados pela qualidade.

6.2 Objetivo

O objetivo desta análise de custo-utilidade (ACU) foi estimar os benefícios clínicos e os custos associados ao tratamento de pacientes com sete anos de idade ou mais com deonça de Fabry clássica com alfagalsidase em comparação com o tratamento de suporte atualmente disponível no SUS.

Entende-se que a ACU é o tipo de análise econômica adequada para avaliar o uso de alfagalsidase na população-alvo considerando a evidência científica descrita na acima que confirmam os benefícios clínicos em termos de eficácia e segurança do alfagalsidase frente a ausência de tratamento específico para a população-alvo incorporada ao SUS. O modelo apresentado é uma atualização do modelo já avaliado e considerado adequado pela CONITEC anteriormente (55).

6.3 População-alvo

A população-alvo desta ACU é composta por pacientes de sete anos de idade ou mais diagnosticadas com DF clássica.

Atualmente, estes indivíduos possuem acesso pelo SUS apenas ao tratamento sintomático e das complicações da DF, e, de acordo com diretrizes internacionais e com o **consenso brasileiro (SBN, 2021) que apresentou critérios de início e interrupção de de tratamento**, a TRE deve ser iniciada em pacientes com diagnóstico de DF com variante clássica independentemente do estado sintomático com o intuito de reduzir a perda de função dos órgãos-alvo (11). Mais informações sobre as necessidades não atendidas nesta população estão descritas na seção de “Carga da doença e necessidades não atendidas” na primeira parte deste documento.

6.4 Perspectiva

Esta ACU foi desenvolvida considerando a perspectiva do SUS. Assim, foram adotados parâmetros clínicos e de custos a partir de fontes nacionais, quando disponíveis, de maneira a melhor refletir a perspectiva do sistema público de saúde do Brasil.

6.5 Intervenção e comparador

A intervenção avaliada nesta ACU é alfacalsidase (Replagal®), com indicação aprovada de terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de DF, que inclui a população-alvo da presente proposta de incorporação.

Não há terapias com a mesma indicação aprovada em bula e que atendam às necessidades da população-alvo disponíveis no SUS. Portanto, o comparador adotado nesta ACU foi a terapia de suporte. As medidas de suporte são dirigidas às lesões e complicações dos órgãos-alvo, como por exemplo a diálise para pacientes com acometimento renal.

6.6 Horizonte temporal

Devido à falta de evidência científica a respeito da expectativa de vida de um paciente brasileiro com DF, adotou-se um horizonte temporal de setenta anos, baseado na expectativa de vida da população brasileira, em linha com recomendações do Ministério da Saúde (117).

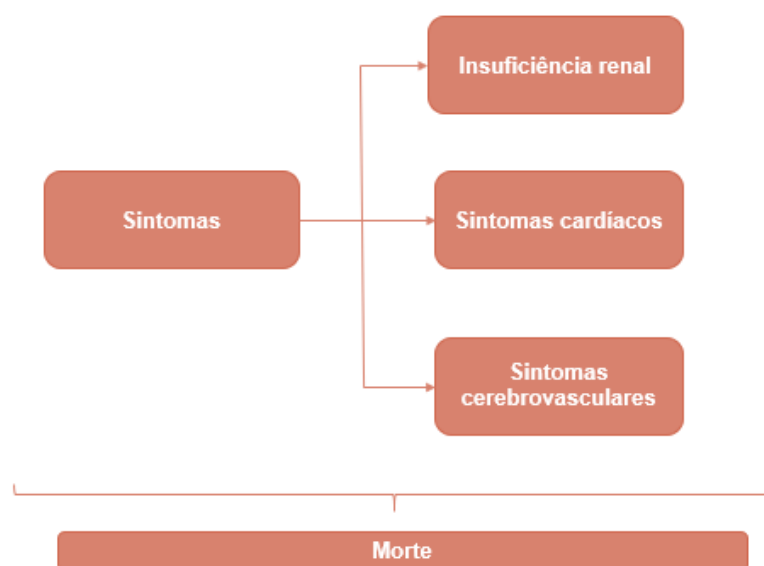
6.7 Taxa de desconto

Foi adotada taxa de desconto de 5% ao ano para custos e efeitos da intervenção, conforme recomendações do Ministério da Saúde (117).

6.8 Estrutura do modelo

Esta ACU foi estruturada com base num modelo de Markov desenvolvido por Connock et al. (2006) (118). No modelo, durante cada ciclo anual, os pacientes podem desenvolver insuficiência renal, sintomas cardíacos e cerebrovasculares ou morrer (Figura 11).

Figura 11. Diagrama do modelo simplificado



Assumiram-se probabilidades independentes para o desenvolvimento de cada um desses sintomas, uma vez que não existem dados publicados na literatura acerca de uma possível correlação entre eles. Além disso, é importante ressaltar que ainda não há dados brasileiros publicados específicos para pacientes com DF. Dessa maneira, foi necessário o uso de informações provenientes de fontes internacionais para estimar os parâmetros clínicos.

6.9 Parâmetros demográficos

A idade em que os indivíduos entram no modelo é adotada nesta ACU para estimar a taxa de mortalidade da população geral. A idade adotada foi de sete anos, referente a menor idade aprovada em bula para o tratamento com alfafalsidase. Foram estimadas duas coortes hipotéticas de mil pacientes cada: uma para pacientes que receberam alfafalsidase e uma em que os pacientes receberam apenas tratamento de suporte.

Para o cálculo da dose e quantidade de frascos de alfafalsidase necessários para cada faixa etária foram utilizados os dados de peso médio da população brasileira por faixa etária da Pesquisa de Orçamentos Familiares do IBGE (Tabela 19) (119).

Tabela 19. Peso médio e dose por faixa etária de alfafalsidase

Idade (anos)	Peso Médio	Posologia	Dose	Frascos/dose	Frascos/ano
Menos de 1 ano	8	0,20 mg/kg	1,56 mg	1	26
1 ano	11	0,20 mg/kg	2,24 mg	1	26
2 anos	14	0,20 mg/kg	2,74 mg	1	26
3 anos	16	0,20 mg/kg	3,14 mg	1	26
4 anos	18	0,20 mg/kg	3,56 mg	2	52
5 anos	20	0,20 mg/kg	3,95 mg	2	52

6 anos	22	0,20 mg/kg	4,44 mg	2	52
7 anos	25	0,20 mg/kg	5,00 mg	2	52
8 anos	28	0,20 mg/kg	5,54 mg	2	52
9 anos	32	0,20 mg/kg	6,33 mg	2	52
10 anos	34	0,20 mg/kg	6,77 mg	2	52
11 anos	38	0,20 mg/kg	7,63 mg	3	78
12 anos	43	0,20 mg/kg	8,62 mg	3	78
13 anos	48	0,20 mg/kg	9,53 mg	3	78
14 anos	51	0,20 mg/kg	10,23 mg	3	78
15 anos	55	0,20 mg/kg	10,96 mg	4	104
16 anos	57	0,20 mg/kg	11,34 mg	4	104
17 anos	59	0,20 mg/kg	11,72 mg	4	104
18 anos	60	0,20 mg/kg	12,07 mg	4	104
19 anos	61	0,20 mg/kg	12,21 mg	4	104
20 a 24 anos	64	0,20 mg/kg	12,72 mg	4	104
25 a 29 anos	67	0,20 mg/kg	13,32 mg	4	104
30 a 34 anos	68	0,20 mg/kg	13,62 mg	4	104
35 a 44 anos	69	0,20 mg/kg	13,84 mg	4	104
45 a 54 anos	70	0,20 mg/kg	13,97 mg	4	104
55 a 64 anos	69	0,20 mg/kg	13,84 mg	4	104
65 a 74 anos	67	0,20 mg/kg	13,37 mg	4	104
75 anos e mais	63	0,20 mg/kg	12,60 mg	4	104

Adaptado de IBGE (119).

6.10 Parâmetros clínicos

Risco de desenvolver sintomas clínicos

A probabilidade anual de desenvolvimento de insuficiência renal crônica terminal foi estimada a partir da análise de Kaplan-Meier (KM) apresentada por Branton et al. (2002) e ajustada pela curva padrão de Weibull (40). No modelo, foi considerado que os pacientes que desenvolvem a doença renal crônica podem fazer uso de diálise (57%) ou receber um transplante renal (43%) (40). Dentre os pacientes transplantados, existe a probabilidade de 5% de perda do enxerto por rejeição.

A probabilidade anual de um paciente com DF ter um acidente vascular encefálico (AVE) foi baseada na publicação de Connock et al. (2006) e considerada como de 0,006 (118). Além disso, foi definido que esses pacientes poderiam ter sequelas graves ou sequelas menores.

Por fim, assumiu-se que a probabilidade anual de desenvolvimento de sintomas cardíacos é dependente da idade, conforme modelo de regressão usando dados de pacientes com DF e acometimento cardíaco, reportados no estudo de Mehta et al. (2004) (41). Dessa maneira, foi considerado que os pacientes com sintomas cardíacos, a partir dos 35 anos, podem desenvolver hipertrofia do ventrículo esquerdo (88%) e 3% terão necessidade de ventilação mecânica (41).

As probabilidades utilizadas para o desenvolvimento dos sintomas clínicos são apresentadas a seguir na Tabela 20.

Tabela 20. Probabilidades anuais do desenvolvimento de sintomas clínicos em pacientes com Doença de Fabry

Parâmetros	Probabilidades	Fonte
Probabilidade de desenvolver sintomas renais		
Probabilidade de desenvolver doença renal crônica	Weibull	Branton et al., (2002) (40)
Uso de diálise (em pacientes com DRC)	0,57	Branton et al., (2002) (40)
Probabilidade de transplante renal (em pacientes com DRC)	0,43	Branton et al., (2002) (40)
Probabilidade de perda do enxerto (em pacientes com DRC)	0,05	Branton et al., (2002) (40)
Probabilidade de desenvolver sintomas cerebrovasculares		
Probabilidade de AVE	0,01	Connock et al., (2006) (118)
Probabilidade de sequela grave (pós-AVE)	0,35	Bamford et al., (1990) (120)
Probabilidade de sequela menor (pós-AVE)	0,65	Bamford et al., (1990) (120)
Probabilidade de desenvolver sintomas cardíacos		
Sintomas cardíacos (0-10 anos)	0,22	Mehta et al., (2004) (41)
Sintomas cardíacos (10-20 anos)	0,17	Mehta et al., (2004) (41)
Sintomas cardíacos (20-30 anos)	0,01	Mehta et al., (2004) (41)
Sintomas cardíacos (30-40 anos)	0,32	Mehta et al., (2004) (41)
Sintomas cardíacos (40-50 anos)	0,23	Mehta et al., (2004) (41)
Sintomas cardíacos (50-60 anos)	0,01	Mehta et al., (2004) (41)
Sintomas cardíacos (60-70 anos)	0,02	Mehta et al., (2004) (41)
Sintomas cardíacos (70+)	0,02	Mehta et al., (2004) (41)
Probabilidade de hipertrofia do ventrículo esquerdo (>35 anos)	0,88	Mehta et al., (2004) (41)
Probabilidade da necessidade de ventilação mecânica (>35 anos)	0,03	Mehta et al., (2004) (41)

Nota: DRC: doença renal crônica; AVE: acidente vascular encefálico.

Risco de morte

Esta ACU considera uma curva de mortalidade única para a população que utiliza apenas tratamento de suporte, devido à ausência de dados associando taxas de mortalidade diferentes para o desenvolvimento de cada sintoma clínico. Dessa maneira, a partir dos dados de sobrevida da história natural da DF, apresentados por Branton et al. (2002), foi feita a extrapolação da curva de sobrevida para o horizonte temporal do modelo, com ajuste das distribuições paramétricas padrões (como por exemplo, exponencial, Weibull, log-logístico e log-normal) (40). A avaliação da qualidade do ajuste *versus* os dados da curva de KM foi baseada em uma análise preliminar visual do ajuste do modelo em relação aos dados de KM observados utilizando gráficos de diagnóstico

associados a cada uma das distribuições consideradas e aos critérios de informação de Akaike (AIC) e Bayesiano (BIC) para cada uma das distribuições ajustadas, sendo que os valores mais baixos indicaram o melhor ajuste.

A Tabela 21 apresenta o AIC e o BIC para os diferentes modelos paramétricos ajustados aos dados de sobrevida. Para o risco de morte a distribuição selecionada foi Weibull por ter produzido melhor ajuste com base em AIC/BIC.

Tabela 21. AIC e BIC de diferentes modelos paramétricos para risco de morte

Modelo	AIC	BIC
Weibull	386.7437	392.0893
Exponencial	612,07	614.7428
Lognormal	408.5522	413.8979
Log-Logística	398.4529	403.7985
Distribuição selecionada	Weibull	

Nota: AIC: critério de informação Akaike; BIC: critério de informação Bayesiano.

A mortalidade por outras causas foi obtida por meio da tábua de mortalidade do IBGE (121).

Para a coorte de pacientes tratados com alfafalsidase, assumiu-se que não haveria uma mortalidade específica decorrente da história natural da DF. Uma vez que, de acordo com o estudo de Beck et al. (2015), que acompanhou 740 pacientes tratados com alfafalsidase a sobrevida mediana desses pacientes é de aproximadamente 77,5 anos (85). Considerando que a expectativa de vida da população brasileira é de 76,8 anos, no modelo foram utilizados para os pacientes tratados os dados da tábua de mortalidade do IBGE, com o objetivo de não superestimar os resultados da TER (121).

6.11 Parâmetros de custos e uso de recursos

Os custos incluídos nesta ACU foram:

- Custo com alfafalsidase;
- Custo com monitoramento DF;
- Custos com sintomas clínicos renais;
- Custo com sintomas clínicos de acidente vascular encefálico;
- Custo com sintomas clínicos de hipertrofia ventricular esquerda;
- Custo do óbito.

Os custos unitários dos recursos, exceto o custo com medicamentos, foram obtidos da tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (122).

No modelo é possível fazer o ajuste desses custos unitários por meio de um fator de correção (2,8), esse fator já foi utilizado previamente pela CONITEC com o intuito de expressar os custos dispendidos pelas esferas estaduais e municipais, além da federal, conforme descrito no

relatório de recomendação da CONITEC sobre vacinas contra COVID-19 (123). Mas nesse caso adotou-se uma premissa conservadora e o ajuste não foi utilizado.

Custo com alfafalsidase (Replagal)

Alfafalsidase deve ser administrado na dose de 0,2 mg/kg de peso corporal em semanas alternadas, por infusão intravenosa durante 40 minutos (49). O custo de aquisição é estabelecido com base no preço proposto de incorporação de alfafalsidase que é R\$ 2.987,00 por frasco de 3,5 mg (1,1 mg/mL) de solução injetável de alfafalsidase.

Este preço representa um desconto de 35% quando comparado ao preço máximo de venda ao governo sem impostos (PMVG sem impostos) aprovado pela Câmara de Regulamentação do Mercado de Medicamentos (CMED) em junho de 2022. Além disso, representa um desconto de 41% quando comparado a média disponível dos preços de compras públicas consultados no BPS em junho de 2022 (Tabela 22).

O preço proposto para a incorporação de alfafalsidase é descrito na tabela abaixo.

Tabela 22. Preço proposto para incorporação

Princípio ativo	Apresentação	Preço proposto	PMVG sem impostos*	BPS**	Contrato vigente
Alfafalsidase	1 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 3,5 ML	R\$ 2.987,00	R\$ 4.592,30	R\$ 5.050,37	R\$ 3.934,24
		Desconto	35%	41%	24%

*Lista CMED vigente em junho de 2022. | Importação sem impostos ** Média ponderada dos custos de aquisição de alfafalsidase em compras federais (base SIASG) no período de 02 de dezembro de 2020 e 01 de junho de 2022.

Custo com monitoramento

Por meio da técnica de microcusteio identificou-se os recursos de saúde e os custos foram calculados com base na frequência de realização dos procedimentos e o custo unitário dos procedimentos. Os custos unitários dos procedimentos estão descritos na Tabela 23.

Tabela 23. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo por ciclo para o monitoramento dos pacientes com Doença de Fabry

Recurso	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo anual	Fonte	Código
Consulta com geneticista	100 %	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP (122)	03.01.01.007-2
Consulta com clínico geral	100 %	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP (122)	03.01.01.007-2
Consulta com nefrologista	100 %	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP (122)	03.01.01.007-2
Consulta com cardiologista	100 %	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP (122)	03.01.01.007-2
Consulta com neurologista	100 %	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP (122)	03.01.01.007-2

Consulta com pneumologista	100 %	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP (122)	03.01.01.007-2
Consulta com dermatologista	100 %	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP (122)	03.01.01.007-2
Consulta com otorrinolaringologista	100 %	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP (122)	03.01.01.007-2
Consulta com oftalmologista	100 %	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP (122)	03.01.01.007-2
Dosagem de alfa galactosidase	100 %	1	NF*	NF*	-	-
Hemograma	100 %	4	R\$ 4,11	R\$ 16,44	SIGTAP (122)	02.02.02.038-0
Ureia	100 %	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP (122)	02.02.01.069-4
Creatinina	100 %	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP (122)	02.02.01.069-5
Sódio	100 %	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP (122)	02.02.01.063-5
Potássio	100 %	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP (122)	02.02.01.060-0
Cálcio	100 %	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP (122)	02.02.01.021-0
Fósforo	100 %	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP (122)	02.02.01.043-0
Fosfatase alcalina	100 %	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	SIGTAP (122)	02.02.01.042-2
Glicose	100 %	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP (122)	02.02.01.047-3
Colesterol total	100 %	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP (122)	02.02.01.029-5
HDL	100 %	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04	SIGTAP (122)	02.02.01.027-9
Triglicerídeos	100 %	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04	SIGTAP (122)	02.02.01.067-8
Bilirrubinas total e frações	100 %	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	SIGTAP (122)	02.02.01.020-1
ALT	100 %	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	SIGTAP (122)	02.02.01.065-1
AST	100 %	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	SIGTAP (122)	02.02.01.064-3
Gama GT	100 %	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04	SIGTAP (122)	02.02.01.046-5
Ácido úrico	100 %	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP (122)	02.02.01.012-0
TAP	100 %	4	R\$ 2,73	R\$ 10,92	SIGTAP (122)	02.02.02.014-2
PTT	100 %	4	R\$ 5,77	R\$ 23,08	SIGTAP (122)	02.02.02.013-4
Proteínas totais e frações	100 %	4	R\$ 1,40	R\$ 5,60	SIGTAP (122)	02.02.01.062-7
Exame parasitológico de fezes	100 %	2	R\$ 1,65	R\$ 3,30	SIGTAP (122)	02.02.04.012-7
EAS	100 %	4	R\$ 3,70	R\$ 14,80	SIGTAP (122)	02.02.05.001-7
Urinocultura	100 %	4	R\$ 5,62	R\$ 22,48	SIGTAP (122)	02.02.08.008-0
Urina de 24 horas	100 %	2	R\$ 2,04	R\$ 4,08	SIGTAP (122)	02.02.05.011-4
ECG de esforço	100 %	1	R\$ 30,00	R\$ 30,00	SIGTAP (122)	02.11.02.006-0

ECG	100 %	2	R\$ 5,15	R\$ 10,30	SIGTAP (122)	02.11.02.003-6
ECG de 24 horas	100 %	1	R\$ 30,00	R\$ 30,00	SIGTAP (122)	02.11.02.004-4
Ecocardiograma	100 %	1	R\$ 39,94	R\$ 39,94	SIGTAP (122)	02.05.01.003-2
VHS	100 %	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP (122)	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100 %	2	R\$ 2,83	R\$ 5,66	SIGTAP (122)	02.02.03.020-2
Radiografia de tórax (PA e Perfil)	100 %	1	R\$ 9,50	R\$ 9,50	SIGTAP (122)	02.04.03.015-3
USG abdome total	100 %	1	R\$ 37,95	R\$ 37,95	SIGTAP (122)	02.05.02.004-6
Uretrocistografia	100 %	1	R\$ 52,11	R\$ 52,11	SIGTAP (122)	02.04.05.017-0
Estudo urodinâmico	100 %	1	R\$ 165,24	R\$ 165,24	SIGTAP (122)	02.08.04.010-2
Doppler de artérias renais	100 %	1	R\$ 39,60	R\$ 39,60	SIGTAP (122)	02.05.01.004-0
Espirometria	100 %	1	R\$ 6,36	R\$ 6,36	SIGTAP (122)	02.11.08.005-5
Perfil de imunoglobulinas	100 %	1	R\$ 17,16	R\$ 17,16	SIGTAP (122)	02.02.03.018-0
Eletroneuromiografia	100 %	1	R\$ 27,00	R\$ 27,00	SIGTAP (122)	02.11.05.008-3
RNM cerebral	100 %	1	R\$ 268,75	R\$ 268,75	SIGTAP (122)	02.07.01.006-4
Dosagem de Gb3	100 %	1	NF*	NF*	-	-
Exame oftalmológico	100 %	1	R\$ 12,34	R\$ 12,34	SIGTAP (122)	02.11.06.002-0
Biópsia de pele	10%	1	R\$ 25,83	R\$ 2,58	SIGTAP (122)	02.01.01.037-2
Biópsia de nervo	10%	1	R\$ 30,06	R\$ 3,01	SIGTAP (122)	02.01.01.029-1
Biópsia renal	10%	1	R\$ 46,19	R\$ 4,62	SIGTAP (122)	02.01.01.043-7

Nota: HDL: *high density lipoprotein*; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; TAP: tempo de atividade da protrombina; PTT: tempo de tromboplastina parcial; EAS: elementos anormais de sedimento; ECG: eletrocardiograma; VHS: exame de velocidade de hemossedimentação; USG: ultrassonografia; RNM: ressonância nuclear magnética; Gb3: globotriaosilceramida; NF: Não Fornecido. * Apesar dos pacientes com Doença de Fabry realizarem esses exames, eles ainda não são disponibilizados pelo SUS. E, portanto, não possuem valores de procedimento na base SIGTAP.

Custos associados aos sintomas clínicos

Os valores dos procedimentos de saúde associados ao tratamento dos sintomas clínicos dos pacientes com DF foram obtidos da tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (122). Os custos dos medicamentos são oriundos do Banco de Preços em Saúde (BPS) e correspondem a média ponderada das compras realizadas no período de 30/11/2020 a 30/05/2022 (124). Quando não havia registros de compras de medicamentos no BPS foram utilizados os dados de compras do Painel de Preços ou da lista de preços de medicamentos disponibilizada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (125,126).

Custos com sintomas clínicos renais

Para determinar a proporção de pacientes que realizam transplante renal utilizando órgão de doador falecido ou vivo considerou-se o número de transplantes renais realizados em 2019, estimado em 1.073 transplantes com doador vivo (17,08%) e 5.210 com doador falecido (82,92%) (127). Dessa maneira, foi considerado que dos pacientes com DF que necessitam de transplante 82,92% ocorrem por doador falecido e 17,08% doador vivo. Não foram utilizados dados mais recentes, anos de 2020 ou 2021, devido aos efeitos da pandemia de COVID-19 na realização de transplantes. A frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para transplante renal em pacientes com DF são considerados iguais para o braço tratado e o não tratado, a fim de reduzir as incertezas provenientes da falta de evidências publicadas (Tabela 24).

Tabela 24. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para transplante renal em pacientes com Doença de Fabry

Recurso	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo anual	Fonte	Código
Identificação de doador falecido	100%	1	R\$ 928,00	R\$ 769,50	SIGTAP (122)	05.01.04.008-0
Identificação de doador vivo	100%	1	R\$ 696,94	R\$ 119,04	SIGTAP (122)	05.01.04.009-9
Provas cruzadas em doador falecido	82,92 %	1	R\$ 566,80	R\$ 469,99	SIGTAP (122)	05.01.04.006-4
Provas cruzadas em doador vivo	17,08 %	1	R\$ 396,47	R\$ 67,72	SIGTAP (122)	05.01.04.010-2
Identificação de receptor	100%	1	R\$ 496,94	R\$ 496,94	SIGTAP (122)	05.01.05.005-1
Exames de paciente em lista de espera	100%	1	R\$ 340,20	R\$ 340,20	SIGTAP (122)	05.01.05.004-3
Retirada de rim para transplante, doador falecido	82,92 %	1	R\$ 1.170,00	R\$ 970,16	SIGTAP (122)	05.03.03.008-2
Nefrectomia total	17,08 %	1	R\$ 853,65	R\$ 145,80	SIGTAP (122)	04.09.01.021-9
Coordenação de sala cirúrgica para retirada de órgãos	100%	1	R\$ 400,00	R\$ 400,00	SIGTAP (122)	05.03.04.001-0
Deslocamento de equipe para captação	82,92 %	1	R\$ 450,00	R\$ 373,14	SIGTAP (122)	05.03.04.003-7
Entrevista familiar para doação (morte encefálica)	82,92 %	1	R\$ 420,00	R\$ 348,26	SIGTAP (122)	05.03.04.005-3
Captação do órgão	82,92 %	1	R\$ 260,00	R\$ 215,59	SIGTAP (122)	05.03.04.008-8
Transplante de rim (órgão de doador falecido)	82,92 %	1	R\$ 27.622,67	R\$ 22.904,72	SIGTAP (122)	05.05.02.009-2
Transplante de rim (órgão de doador vivo)	17,08 %	1	R\$ 21.238,82	R\$ 3.627,59	SIGTAP (122)	05.05.02.010-6
Líquido de preservação de rim para transporte	100%	4	R\$ 350,00	R\$ 1.400,00	SIGTAP (122)	07.02.12.005-7

Para obter o custo anual de cada procedimento foi realizada a multiplicação da porcentagem em uso, quantidade e custo unitário.

Também foram considerados os usos de recursos envolvidos no acompanhamento pós-transplante renal. A frequência e a realização de cada procedimento foram baseadas na publicação de Goulart et al. (2007) que realizaram um levantamento de custos diretos médicos relacionados ao processo de transplante renal e ao acompanhamento do paciente submetido a este tratamento no Brasil (128). A frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para acompanhamento pós-transplante renal e perda do enxerto estão apresentados na Tabela 25 e Tabela 26, respectivamente.

Tabela 25. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para acompanhamento pós-transplante renal em pacientes com Doença de Fabry

Recurso	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo anual	Fonte	Código
Acompanhamento de paciente pós transplante	100%	12	R\$ 135,00	R\$ 1.620,00	SIGTAP (122)	05.06.01.002-3
Hemograma	100%	27	R\$ 4,11	R\$ 110,97	SIGTAP (122)	02.02.02.038-0
Ureia	100%	27	R\$ 1,85	R\$ 49,95	SIGTAP (122)	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	27	R\$ 1,85	R\$ 49,95	SIGTAP (122)	02.02.01.031-7
Sódio	100%	27	R\$ 1,85	R\$ 49,95	SIGTAP (122)	02.02.01.063-5
Potássio	100%	27	R\$ 1,85	R\$ 49,95	SIGTAP (122)	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	27	R\$ 1,85	R\$ 49,95	SIGTAP (122)	02.02.01.021-0
Fósforo	100%	27	R\$ 1,85	R\$ 49,95	SIGTAP (122)	02.02.01.043-0
Fosfatase alcalina	100%	20	R\$ 2,01	R\$ 40,20	SIGTAP (122)	02.02.01.042-2
Glicose	100%	20	R\$ 1,85	R\$ 37,00	SIGTAP (122)	02.02.01.047-3
Colesterol total	100%	20	R\$ 1,85	R\$ 37,00	SIGTAP (122)	02.02.01.029-5
HDL	100%	20	R\$ 3,51	R\$ 70,20	SIGTAP (122)	02.02.01.027-9
Triglicerídeos	100%	20	R\$ 3,51	R\$ 70,20	SIGTAP (122)	02.02.01.067-8
Bilirrubinas total e frações	100%	20	R\$ 2,01	R\$ 40,20	SIGTAP (122)	02.02.01.020-1
ALT	100%	20	R\$ 2,01	R\$ 40,20	SIGTAP (122)	02.02.01.065-1
AST	100%	20	R\$ 2,01	R\$ 40,20	SIGTAP (122)	02.02.01.064-3
Gama GT	100%	20	R\$ 3,51	R\$ 70,20	SIGTAP (122)	02.02.01.046-5
Ácido úrico	100%	20	R\$ 1,85	R\$ 37,00	SIGTAP (122)	02.02.01.012-0
TAP	100%	20	R\$ 2,73	R\$ 54,60	SIGTAP (122)	02.02.02.014-2
PTT	100%	20	R\$ 5,77	R\$ 115,40	SIGTAP (122)	02.02.02.013-4

Proteínas totais e frações	100%	20	R\$ 1,40	R\$ 28,00	SIGTAP (122)	02.02.01.062-7
Exame parasitológico de fezes	100%	4	R\$ 1,65	R\$ 6,60	SIGTAP (122)	02.02.04.012-7
EAS	100%	6	R\$ 3,70	R\$ 22,20	SIGTAP (122)	02.02.05.001-7
Urinocultura	100%	6	R\$ 5,62	R\$ 33,72	SIGTAP (122)	02.02.08.008-0
Dosagem sérica de ciclosporina	50%	15	R\$ 52,33	R\$ 392,48	SIGTAP (122)	05.01.08.003-1
Dosagem sérica de tacrolimo	50%	15	R\$ 52,33	R\$ 392,48	SIGTAP (122)	05.01.08.005-8
Radiografia de tórax (PA e Perfil)	100%	2	R\$ 9,50	R\$ 19,00	SIGTAP (122)	02.04.03.015-3
ECG	100%	2	R\$ 5,15	R\$ 10,30	SIGTAP (122)	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 39,94	R\$ 39,94	SIGTAP (122)	02.05.01.003-2
USG abdome total	100%	1	R\$ 37,95	R\$ 37,95	SIGTAP (122)	02.05.02.004-6
Uretrocistografia	100%	1	R\$ 52,11	R\$ 52,11	SIGTAP (122)	02.04.05.017-0
Estudo urodinâmico	100%	1	R\$ 165,24	R\$ 165,24	SIGTAP (122)	02.08.04.010-2
Doppler de artérias renais	100%	1	R\$ 39,60	R\$ 39,60	SIGTAP (122)	02.05.01.004-0
Prednisona - 5mg	100%	2.846,51	R\$ 0,07	R\$ 205,23	BPS (124)	BR0267741
Azatioprina - 50mg	100%	1.095	R\$ 0,43	R\$ 472,38	BPS (124)	BR0268083
Ciclosporina Sol. Oral 100mg/ml (frasco 50ml)	50%	27,90	R\$ 190,82	R\$ 2.661,93	BPS (124)	BR0302942
Tacrolimo - 5mg	50%	1.095	R\$ 19,27	R\$ 10.549,61	BPS (124)	BR0268097
Micofenolato mofetil - 500mg	0%	1.464	R\$ 10,67	R\$ 0,00	Painel de Preços (125)	BR0268143

Nota: HDL: *high density lipoprotein*; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; TAP: tempo de atividade da protrombina; PTT: tempo de tromboplastina parcial; EAS: elementos anormais de sedimento; ECG: eletrocardiograma; VHS: exame de velocidade de hemossedimentação; USG: ultrassonografia; BPS: Banco de Preços em Saúde.

Tabela 26. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para perda de enxerto em pacientes com Doença de Fabry

Recurso	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo anual	Fonte	Código
Biópsia renal	100%	1	R\$ 46,19	R\$ 46,19	SIGTAP (122)	02.01.01.043-7
Histopatologia	100%	1	R\$ 35,00	R\$ 35,00	SIGTAP (122)	05.01.08.001-5
Tacrolimo em dose de resgate (10 mg/dia)	100%	30	R\$ 19,27	R\$ 578,06	BPS (124)	BR0268097
Hospitalização para investigação e tratamento	100%	1	R\$ 118,05	R\$ 118,05	SIGTAP (122)	05.06.02.005-3
Hemograma com plaquetas	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP (122)	02.02.02.038-0
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (122)	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP (122)	02.02.01.031-7

Dosagem sérica de ciclosporina	100%	1	R\$ 52,33	R\$ 52,33	SIGTAP (122)	05.01.08.003-1
Dosagem sérica de tacrolimo	100%	1	R\$ 52,33	R\$ 52,33	SIGTAP (122)	05.01.08.005-8
EAS	100%	1	R\$ 3,70	R\$ 3,70	SIGTAP (122)	02.02.05.001-7
Urinocultura	100%	1	R\$ 5,62	R\$ 5,62	SIGTAP (122)	02.02.08.008-0
USG de aparelho urinário	100%	1	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP (122)	02.05.02.005-4
Cintilografia renal	100%	1	R\$ 457,55	R\$ 457,55	SIGTAP (122)	02.08.04.002-1
Doppler de artérias renais	100%	1	R\$ 39,60	R\$ 39,60	SIGTAP (122)	02.05.01.004-0

Nota: EAS: elementos anormais de sedimento; USG: ultrassonografia; BPS: Banco de Preços em Saúde.

Para doença renal em estágio terminal a frequência e a realização de diálise peritoneal e hemodiálise foram baseadas na publicação de Neves et al. (2020) (129). A frequência de uso dos medicamentos alfaepoetina (4.000 UI), ferro endovenoso, vitamina D (endovenosa ou oral) e sevelamer (800 mg) também foram baseadas na publicação de Neves et al. (2020) (129).

A frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para doença renal em estágio terminal está apresentada na Tabela 27.

Tabela 27. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para doença renal em estágio terminal em pacientes com Doença de Fabry

Recurso	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo anual	Fonte	Código
Diálise peritoneal	7,7%	104	R\$ 121,51	R\$ 1.933,47	SIGTAP (122)	03.05.01.002-6
Hemodiálise	92%	104	R\$ 218,47	R\$ 9.679,09	SIGTAP (122)	03.05.01.010-7
Consulta médica	100%	6	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP (122)	03.01.01.007-2
Nutricionista	100%	6	R\$ 6,30	R\$ 37,80	SIGTAP (122)	03.01.01.004-8
Hemograma	100%	6	R\$ 4,11	R\$ 24,66	SIGTAP (122)	02.02.02.038-0
Glicose	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP (122)	02.02.01.047-3
Ureia	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP (122)	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP (122)	02.02.01.031-7
Ácido úrico	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP (122)	02.02.01.012-0
Clearance de creatinina	100%	6	R\$ 3,51	R\$ 21,06	SIGTAP (122)	02.02.05.002-5
Proteínas totais e frações	100%	6	R\$ 1,40	R\$ 8,40	SIGTAP (122)	02.02.01.062-7
Sódio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP (122)	02.02.01.063-5
Potássio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP (122)	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP (122)	02.02.01.021-0
Magnésio	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06	SIGTAP (122)	02.02.01.056-2

Fósforo	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP (122)	02.02.01.043-0
HDL	100%	6	R\$ 3,51	R\$ 21,06	SIGTAP (122)	02.02.01.027-9
Gasometria	100%	6	R\$ 2,78	R\$ 16,68	SIGTAP (122)	02.11.08.002-0
Cloreto	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP (122)	02.02.01.026-0
Alfaepoetina (4.000 U.I)	77%	24	R\$ 22,76	R\$ 420,60	BPS (124)	BR0266629
Ferro endovenoso	50%	24	R\$ 53,24	R\$ 638,88	CMED (126)	-
Vitamina D - endovenoso	6%	36	R\$ 41,03	R\$ 88,62	BPS (124)	BR0400476
Vitamina D - oral	29%	360	R\$ 1,41	R\$ 147,08	BPS (124)	BR0271101
Sevelamer - 800mg	41%	3240	R\$ 3,82	R\$ 5.080,73	BPS (124)	BR0272083

Nota: HDL: *high density lipoprotein*; UI: unidades internacionais; BPS: Banco de Preços em Saúde.

Também foram considerados os usos de recursos envolvidos na perda do enxerto no primeiro mês e nos ciclos seguintes. O dado utilizado para determinação da frequência do retransplante foi baseada na publicação de Gomes et al. (2020) (130). A frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para perda do enxerto no primeiro mês e nos ciclos seguintes estão apresentados na Tabela 28 e Tabela 29, respectivamente.

Tabela 28. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para primeiro mês da perda do enxerto em pacientes com Doença de Fabry

Recurso	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo anual	Fonte	Código
Biópsia	100%	1	R\$ 197,59	R\$ 197,59	SIGTAP (122)	02.01.01.020-8
Histopatologia	100%	1	R\$ 35,00	R\$ 35,00	SIGTAP (122)	05.01.08.001-5
Tacrolimo em dose de resgate (10 mg/dia)	100%	30	R\$ 19,27	R\$ 578,06	BPS (124)	BR0268097
Hospitalização para investigação e tratamento	100%	1	R\$ 382,44	R\$ 382,44	SIGTAP (122)	05.06.02.009-6
Retransplante	0,4%	1	R\$ 73.342,88	R\$ 293,37	Calculado	-
Hemograma com plaquetas	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP (122)	02.02.02.038-0
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (122)	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (122)	02.02.01.031-7
ALT	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP (122)	02.02.01.065-1
AST	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP (122)	02.02.01.064-3

Fosfatase Alcalina	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTA P (122)	02.02.01. 042-2
Gama GT	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTA P (122)	02.02.01. 046-5
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTA P (122)	02.02.01. 063-5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTA P (122)	02.02.01. 060-0
Cálcio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTA P (122)	02.02.01. 021-0
Magnésio	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTA P (122)	02.02.01. 056-2
Fósforo	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTA P (122)	02.02.01. 043-0
Bilirrubinas total e frações	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTA P (122)	02.02.01. 020-1
Tempo de protrombina	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTA P (122)	02.02.02. 014-2
Dosagem de proteínas séricas	100%	1	R\$ 4,42	R\$ 4,42	SIGTA P (122)	02.02.01. 072-4
Dosagem de alfa-fetoproteína	100%	1	R\$ 15,06	R\$ 15,06	SIGTA P (122)	02.02.03. 009-1
US abdominal com doppler	100%	1	R\$ 39,60	R\$ 39,60	SIGTA P (122)	02.05.01. 004-0
Colangiopancreatografia retrógrada	15%	1	R\$ 90,68	R\$ 13,60	SIGTA P (122)	02.09.01. 001-0
Tomografia computadorizada	100%	1	R\$ 138,63	R\$ 138,63	SIGTA P (122)	02.06.03. 001-0

Nota: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; BPS: Banco de Preços em Saúde.

Tabela 29. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para ciclos seguintes da perda do enxerto em pacientes com Doença de Fabry

Recurso	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo anual	Fonte	Código
Acompanhamento de paciente pós-transplante	100%	1	R\$ 135,00	R\$ 135,00	SIGTAP (122)	05.06.01.002-3
Hemograma com plaquetas	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP (122)	02.02.02.038-0
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (122)	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (122)	02.02.01.031-7
ALT	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP (122)	02.02.01.065-1
AST	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP (122)	02.02.01.064-3
Fosfatase Alcalina	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP (122)	02.02.01.042-2

Gama GT	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP (122)	02.02.01.046-5
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (122)	02.02.01.063-5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (122)	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (122)	02.02.01.021-0
Magnésio	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP (122)	02.02.01.056-2
Fósforo	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP (122)	02.02.01.043-0
Bilirrubinas total e frações	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP (122)	02.02.01.020-1
Tempo de protrombina	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP (122)	02.02.02.014-2
Dosagem de proteínas séricas	100%	2	R\$ 4,42	R\$ 8,84	SIGTAP (122)	02.02.01.072-4
Dosagem de alfa-fetoproteína	100%	2	R\$ 15,06	R\$ 30,12	SIGTAP (122)	02.02.03.009-1
US abdominal com doppler	100%	0,5	R\$ 39,60	R\$ 19,80	SIGTAP (122)	02.05.01.004-0

Nota: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; US: ultrassonografia.

Custos com sintomas cerebrovasculares

A frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para AVE, AVE com sequela leve e AVE com sequela grave em pacientes com DF estão apresentados nas Tabela 30, Tabela 31 e Tabela 32, respectivamente.

Tabela 30. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para acidente vascular encefálico em pacientes com Doença de Fabry

Recurso	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo anual	Fonte	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 463,21	R\$ 463,21	SIGTAP (122)	03.03.04.014-9
Angioplastia	40%	1	R\$ 1.065,36	R\$ 426,14	SIGTAP (122)	04.06.04.009-5
Stent	30%	2	R\$ 2.034,50	R\$ 1.220,70	SIGTAP (122)	07.02.04.051-7
Hospitalização	100%	1	R\$ 463,21	R\$ 463,21	SIGTAP (122)	03.03.04.014-9

Tabela 31. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para acidente vascular encefálico com sequela leve em pacientes com Doença de Fabry

Recurso	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo anual	Fonte	Código
Consulta médica	100%	6	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP (122)	03.01.01.007-2
Angioplastia	5%	1	R\$ 1.065,36	R\$ 53,27	SIGTAP (122)	04.06.04.009-5
Fisioterapia	100%	40	R\$ 4,67	R\$ 186,80	SIGTAP (122)	03.02.05.002-7
Fonoaudiologia	100%	32	R\$ 10,90	R\$ 348,80	SIGTAP (122)	03.01.07.011-3
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP (122)	02.02.02.038-0
TAP	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP (122)	02.02.02.014-2

PTT	100%	2	R\$ 5,77	R\$ 11,54	SIGTAP (122)	02.02.02.013-4
Plaquetas	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP (122)	02.02.02.002-9
Doppler de carótidas	30%	1	R\$ 39,60	R\$ 11,88	SIGTAP (122)	02.05.01.004-0
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP (122)	02.11.02.003-6
AAS	100%	365	R\$ 0,41	R\$ 151,00	BPS (124)	BR0337678
Cadeira de rodas	10%	1	R\$ 571,90	R\$ 57,19	SIGTAP (122)	07.01.01.002-9
Cadeira higiênica	10%	1	R\$ 230,00	R\$ 23,00	SIGTAP (122)	07.01.01.003-7

Nota: TAP: tempo de atividade da protrombina; PTT: tempo de tromboplastina parcial; ECG: eletrocardiograma; AAS: Ácido acetilsalicílico; BPS: Banco de Preços em Saúde.

Tabela 32. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para acidente vascular encefálico com sequela grave em pacientes com Doença de Fabry

Recurso	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo anual	Fonte	Código
Consulta médica	100%	12	R\$ 10,00	R\$ 120,00	SIGTAP (122)	03.01.01.007-2
Angioplastia	5%	1	R\$ 1.065,36	R\$ 53,27	SIGTAP (122)	04.06.04.009-5
Fisioterapia	100%	120	R\$ 4,67	R\$ 560,40	SIGTAP (122)	03.02.05.002-7
Fonoaudiologia	100%	96	R\$ 10,90	R\$ 1.046,40	SIGTAP (122)	03.01.07.011-3
Hemograma	100%	6	R\$ 4,11	R\$ 24,66	SIGTAP (122)	02.02.02.038-0
TAP	100%	6	R\$ 2,73	R\$ 16,38	SIGTAP (122)	02.02.02.014-2
PTT	100%	6	R\$ 5,77	R\$ 34,62	SIGTAP (122)	02.02.02.013-4
Plaquetas	100%	6	R\$ 2,73	R\$ 16,38	SIGTAP (122)	02.02.02.002-9
Doppler de carótidas	50%	1	R\$ 39,60	R\$ 19,80	SIGTAP (122)	02.05.01.004-0
TC de crânio	90%	1	R\$ 97,44	R\$ 87,70	SIGTAP (122)	02.06.01.007-9
RNM de crânio	10%	1	R\$ 268,75	R\$ 26,88	SIGTAP (122)	02.07.01.006-4
ECG	100%	6	R\$ 5,15	R\$ 30,90	SIGTAP (122)	02.11.02.003-6
AAS	100%	365	R\$ 0,41	R\$ 151,00	BPS (124)	BR0337678
Cadeira de rodas	100%	1	R\$ 571,90	R\$ 571,90	SIGTAP (122)	07.01.01.002-9
Cadeira higiênica	100%	1	R\$ 230,00	R\$ 230,00	SIGTAP (122)	07.01.01.003-7
Re-hospitalização	20%	1	R\$ 463,21	R\$ 92,64	SIGTAP (122)	03.03.04.014-9

Nota: TAP: tempo de atividade da protrombina; PTT: tempo de tromboplastina parcial; TC: tomografia computadorizada; RNM: ressonância nuclear magnética; ECG: eletrocardiograma; AAS: Ácido acetilsalicílico; BPS: Banco de Preços em Saúde.

Custos com sintomas cardíacos

A frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para hipertrofia ventricular esquerda e da ventilação mecânica em pacientes com DF estão apresentados nas Tabela 33 e

Tabela 34, respectivamente.

Tabela 33. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com Doença de Fabry

Recurso	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo anual	Fonte	Código
Hospitalização	10%	1	R\$ 699,46	R\$ 69,95	SIGTAP (122)	03.03.06.021-2
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP (122)	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP (122)	02.02.02.038-0
Ureia	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP (122)	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP (122)	02.02.01.031-7
Sódio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP (122)	02.02.01.063-5
Potássio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP (122)	02.02.01.060-0
TAP	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP (122)	02.02.02.014-2
PTT	100%	3	R\$ 5,77	R\$ 17,31	SIGTAP (122)	02.02.02.013-4
Coagulograma	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP (122)	02.02.02.002-9
Radiografia de tórax	100%	1	R\$ 9,50	R\$ 9,50	SIGTAP (122)	02.04.03.015-3
ECG de esforço	100%	1	R\$ 30,00	R\$ 30,00	SIGTAP (122)	02.11.02.006-0
ECG	100%	4	R\$ 5,15	R\$ 20,60	SIGTAP (122)	02.11.01.003-6
Ecocardiograma	100%	2	R\$ 39,94	R\$ 79,88	SIGTAP (122)	02.05.01.003-2
Cintilografia do miocárdio	30%	1	R\$ 383,07	R\$ 114,92	SIGTAP (122)	02.08.01.003-3

Nota: TAP: tempo de atividade da protrombina; PTT: tempo de tromboplastina parcial; ECG: eletrocardiograma.

Tabela 34. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para ventilação mecânica em pacientes com Doença de Fabry

Recurso	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo anual	Fonte	Código
Custo da diária em UTI	100%	3	R\$ 700	R\$ 2.100,00	SIGTAP (122)	08.02.01.009-1

Nota: UTI: unidade de terapia intensiva.

Custos com óbito

Para os custos com óbito foi assumida a premissa que o paciente ficaria internado em UTI pelo menos seis dias antes de morrer, que é o tempo médio de permanência do paciente em UTI brasileiras (131). A frequência e custos unitário da hospitalização para tratamento seguida de óbito em pacientes com DF está apresentada na Tabela 35.

Tabela 35. Frequência e custos unitários dos procedimentos considerados no modelo para óbito em pacientes com Doença de Fabry

Recurso	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo anual	Fonte	Código
Hospitalização para tratamento, seguido de óbito	100%	6	R\$ 700,00	R\$ 4.200,00	SIGTAP (122)	08.02.01.009-1

6.12 Utilidade

Por não estarem disponíveis na literatura dados de qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes brasileiros com DF, foram adotados os mesmos valores utilizados por Connock et al. (2006) para as coorte de pacientes tratados com alfacalsidase e a de não tratados (Tabela 36) (118). Sabemos que estes dados podem não refletir efetivamente a realidade brasileira, mas assumimos que a CONITEC compreende estas limitações como foi mencionado na avaliação realizada anteriormente para betagalsidase e migalastate (25,132).

Tabela 36. Valores de utilidade por tipo de tratamento

Estado de saúde	Valor	Fonte
Tratados com alfacalsidase	0,94	Connock et al., (2006) (118)
Não tratados	0,60	Connock et al., (2006) (118)

6.13 Parâmetros para análise de sensibilidade

Para esta ACU, foi desenvolvida análise de sensibilidades probabilística (ASP) e análise de sensibilidade determinística (ASD).

Análise de sensibilidade probabilística

A ASP foi desenvolvida para avaliar o nível de confiança dos resultados obtidos na ACU com relação a incerteza dos parâmetros adotados, variando-os de maneira aleatória em mil simulações de Monte Carlo.

As distribuições selecionadas foram determinadas pela natureza dos dados (por exemplo, distribuição gama para custos e taxas, distribuição beta para probabilidades). Os parâmetros foram variados de acordo com as fontes dos próprios dados e/ou premissas dentro de $\pm 20\%$ do valor base dos parâmetros (Tabela 37).

Tabela 37. Parâmetros variados na análise de sensibilidade probabilística

Parâmetros	Distribuição	Cenário base	Limite superior	Limite inferior
Acompanhamento em diálise	Gama	R\$ 13.925	16.709,9	11.140,0
Uso de diálise (em pacientes com DRC)	Beta	0,57	0,7	0,5
Probabilidade de perda do enxerto (em pacientes com DRC)	Beta	0,05	0,1	0,0
Probabilidade de transplante renal (em pacientes com DRC)	Beta	0,43	0,5	0,3
Acompanhamento pós-transplante	Gama	R\$ 17.810	R\$ 21.372,6	R\$ 14.248,4

Acompanhamento (Fabry)	Gama	R\$ 1.179	R\$ 1.415,0	R\$ 943,3
Transplante renal	Gama	R\$ 33.385	R\$ 40.062,1	R\$ 26.708,0
Óbito	Gama	R\$ 4.200	R\$ 5.040,0	R\$ 3.360,0
Probabilidade da necessidade de ventilação mecânica (>35 anos)	Beta	0,03	0,0	0,0
Acompanhamento do paciente em ventilação mecânica	Gama	R\$ 2.100	R\$ 2.520,0	R\$ 1.680,0
Probabilidade de sequela grave (pós-AVC)	Beta	0,35	0,4	0,3
Acompanhamento pós-AVC (sequela grave)	Gama	R\$ 3.093	R\$ 3.711,5	R\$ 2.474,3
Probabilidade de sequela menor (pós-AVC)	Beta	0,65	0,8	0,5
Acompanhamento pós-AVC (sequela leve)	Gama	R\$ 938	R\$ 1.125,3	R\$ 750,2
Probabilidade de hipertrofia do ventrículo esquerdo (>35 anos)	Beta	0,88	1,1	0,7
Tratamento do paciente com HVE	Gama	R\$ 423	R\$ 507,7	R\$ 338,5
Tratamento do AVC	Gama	R\$ 2.110	R\$ 2.532,1	R\$ 1.688,0
Perda do enxerto	Gama	R\$ 1.407	R\$ 1.688,1	R\$ 1.125,4
Sintomas cardíacos (0-10 anos)	Beta	0,22	0,3	0,2
Sintomas cardíacos (10-20 anos)	Beta	0,17	0,2	0,1
Sintomas cardíacos (30-40 anos)	Beta	0,32	0,4	0,3
Sintomas cardíacos (40-50 anos)	Beta	0,23	0,3	0,2
Sintomas cardíacos (50-60 anos)	Beta	0,01	0,0	0,0
Sintomas cardíacos (60-70 anos)	Beta	0,02	0,0	0,0
Não tratado	Beta	0,60	0,7	0,5
Tratado	Beta	0,94	1,0	0,8
Mortalidade (Treated)	Normal	1,00	1,0	0,8

Análise de sensibilidade determinística

A ASD foi desenvolvida com o intuito de variar cada parâmetro do modelo de maneira a reduzir as incertezas. Similar a ASP os parâmetros foram variados de acordo com as fontes dos

próprios dados e/ou premissas dentro de $\pm 20\%$ do valor base dos parâmetros. Todos os parâmetros incertos foram incluídos nas análises de sensibilidade (Tabela 38).

Tabela 38. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística

Parâmetros	Cenário base	Limite superior	Limite inferior
Taxa de desconto	5%	0,0%	10,0%
Desperdício de dose	Sim	Sim	Não
Acompanhamento pós-transplante	R\$ 17.810	R\$ 14.248	R\$ 21.373
Acompanhamento em diálise	R\$ 13.925	R\$ 11.140	R\$ 16.710
Uso de diálise (em pacientes com DRC)	0,57	0,46	0,68
Probabilidade de transplante renal (em pacientes com DRC)	0,43	0,34	0,52
Probabilidade de perda do enxerto (em pacientes com DRC)	0,05	0,04	0,20
Acompanhamento (Fabry)	R\$ 1.179	R\$ 943	R\$ 1.415
Óbito	R\$ 4.200	R\$ 3.360	R\$ 5.040
Transplante renal	R\$ 33.385	R\$ 26.708	R\$ 40.062
Probabilidade de AVC	0,01	0,00	0,01
Perda do enxerto	R\$ 1.407	R\$ 1.125	R\$ 1.688
Acompanhamento pós-AVC (sequela grave)	R\$ 3.093	R\$ 2.474	R\$ 3.712
Probabilidade de sequela grave (pós-AVC)	0,35	0,28	0,42
Probabilidade de sequela menor (pós-AVC)	0,65	0,52	0,78
Acompanhamento pós-AVC (sequela leve)	R\$ 938	R\$ 750	R\$ 1.125
Tratamento do paciente com HVE	R\$ 423	R\$ 338	R\$ 508
Sintomas cardíacos (40-50 anos)	0,23	0,18	0,28
Probabilidade de hipertrofia do ventrículo esquerdo (>35 anos)	0,88	0,70	1,00
Sintomas cardíacos (50-60 anos)	0,01	0,01	0,01
Probabilidade da necessidade de ventilação mecânica (>35 anos)	0,03	0,02	0,04
Acompanhamento do paciente em ventilação mecânica	R\$ 2.100	R\$ 1.680	R\$ 2.520

Sintomas cardíacos (60-70 anos)	0,02	0,02	0,02
Tratamento do AVC	R\$ 2.110	R\$ 1.688	R\$ 2.532
Sintomas cardíacos (30-40 anos)	0,32	0,26	0,38
Sintomas cardíacos (0-10 anos)	0,22	0,18	0,26
Sintomas cardíacos (10-20 anos)	0,17	0,14	0,20
Sintomas cardíacos (70+ anos)	0,02	0,02	0,02
Sintomas cardíacos (20-30 anos)	0,01	0,01	0,01

6.14 Resultados

Caso base

Os resultados do caso base são apresentados na Tabela 39. O uso de alfafalsidase está associado a um incremento de 24,40 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e um custo incremental de R\$ 4.346.010. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 178.095/QALY.

Tabela 39. Razão de custo utilidade incremental com o tratamento com alfafalsidase

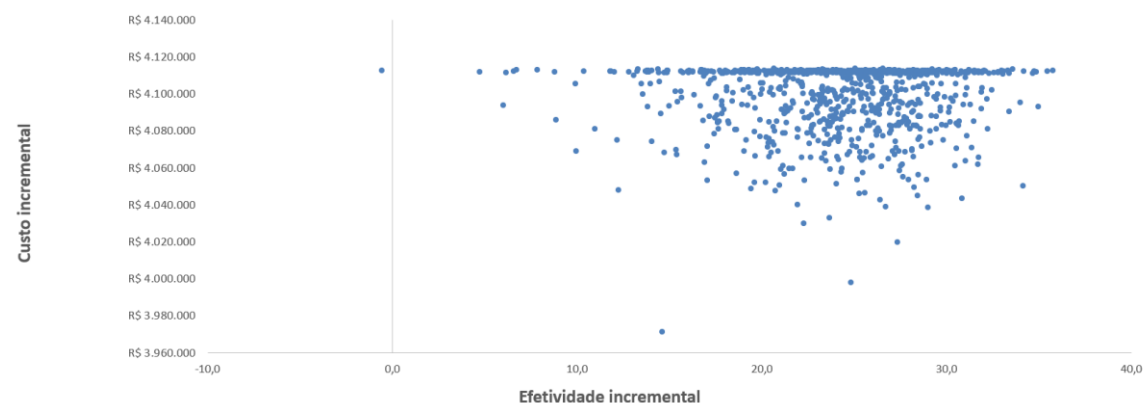
Desfechos	Alfafalsidase	Tratamento de suporte	Incremental
Custo total	R\$ 4.389.792	R\$ 43.781	R\$ 4.346.010
Reposição enzimática	R\$ 4.338.258	R\$ 12	R\$ 4.338.246
Acompanhamento	R\$ 23.337	R\$ 22.727	R\$ 610
Doença renal crônica	R\$ 23.671	R\$ 16.344	R\$ 7.327
Acidente vascular encefálico	R\$ 3.550	R\$ 3.525	R\$ 25
Hipertrofia ventricular esquerda	R\$ 694	R\$ 714	-R\$ 20
Ventilação mecânica	R\$ 117	R\$ 121	-R\$ 3
Morte	R\$ 165	R\$ 338	-R\$ 173
Sobrevida	57,77	49,84	7,93
RCUI (R\$ / ano de vida salvo)	-	-	R\$ 547.857
QALY	54,31	29,90	24,40
RCUI (R\$ / QALY salvo)	-	-	R\$ 178.095

Nota: RCUI: razão de custo utilidade incremental; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade

Análise de sensibilidade

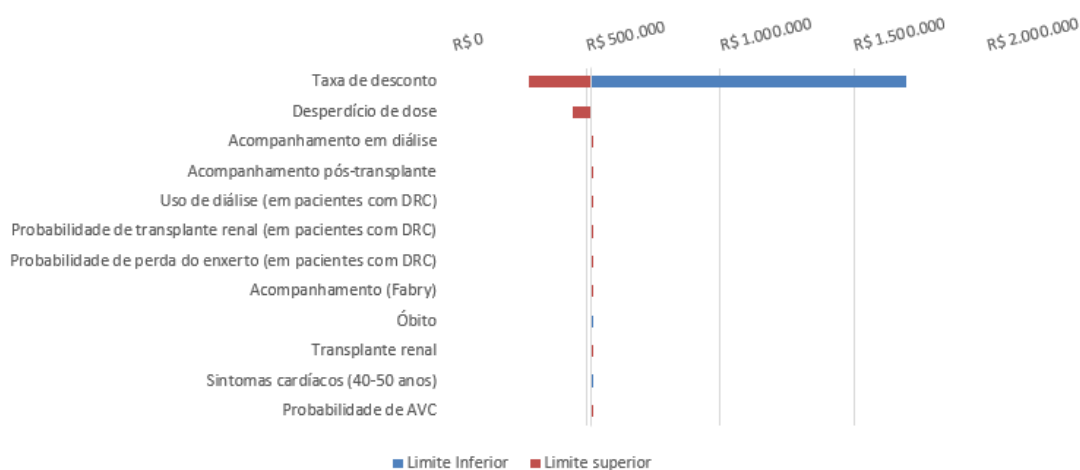
A análise de sensibilidade probabilística apresenta a incerteza em torno dos custos e benefícios no plano de custo-utilidade, sendo que cada ponto apresentado no gráfico representa uma das 1000 simulações do modelo. Os pontos ficaram distribuídos no quadrante superior direito, representando maior efetividade em QALY, mas sem economia de recursos (Figura 12).

Figura 12. Plano de custo-utilidade do tratamento com alfacalsidase



Como resultado da análise de sensibilidade determinística, considerando os resultados do caso base, observa-se que o parâmetro de maior impacto é a taxa de desconto (Figura 13).

Figura 13. Análise de sensibilidade determinística



Discussão do estudo de custo-utilidade

Essa ACU foi baseada no modelo desenvolvido por Connock et al. (2006) e, embora tenha sido realizada a adaptação para o contexto brasileiro em relação ao uso de recursos, para os parâmetros clínicos não foi possível fazer o mesmo, uma vez que ainda não há dados brasileiros publicados específicos para pacientes com DF. Dessa maneira, houve a necessidade de se utilizar no modelo informações provenientes de fontes internacionais. No entanto, é importante ressaltar que essas limitações do modelo foram consideradas ao realizar as análises de sensibilidade.

O custo incremental do tratamento com alfacalsidase foi de R\$ 4.346.010, traduzidos em uma efetividade incremental de 24,40 QALY. A razão de custo-utilidade incremental foi de R\$ 178.095/QALY. Na submissão anterior, realizada em 2019, a RCEI foi de R\$ 385.689/QALY. Destacamos que nessa nova submissão houve um maior desconto aplicado no preço de Replagal®. Dessa forma, em relação ao dossiê anterior o ICER está R\$ 207.594/QALY menor.

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Resumo das características da análise de impacto orçamentário

Parâmetro	Descrição
Tipo de análise econômica	Análise de impacto orçamentário
Intervenção	Alfagalsidase
Comparador	Tratamento de suporte
População-alvo	Pessoas com sete anos de idade ou mais com DF clássica
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Horizonte temporal	Cinco anos
Taxas de desconto	Não aplicado
Tipos de custos avaliados	Custos médicos diretos

Objetivo

Foi realizada uma análise do impacto orçamentário (AIO) para estimar os impactos financeiros da incorporação de alfagalsidase para o tratamento de pessoas com sete anos de idade ou mais, diagnosticadas com DF clássica.

Intervenção e comparador

A intervenção avaliada nesta AIO é a alfagalsidase (Replagal®). Mais informações sobre a tecnologia estão descritas na Seção 4. Não há disponíveis no SUS terapias com a mesma indicação aprovada em bula, portanto o comparador adotado nesta AIO é o tratamento de suporte. A discussão sobre o comparador está descrita na Seção 5.

População-alvo

A população-alvo desta AIO consiste em pessoas com sete anos de idade ou mais com DF clássica. Mais informações sobre as necessidades não atendidas nesta população estão descritas na seção de “Carga da doença e necessidades não atendidas” da primeira parte deste documento.

Perspectiva

Está AIO foi desenvolvida considerando a perspectiva do SUS. Assim, foram adotados parâmetros clínicos e de custos a partir de fontes nacionais, quando disponíveis, de maneira a melhor refletir a perspectiva do sistema público de saúde do Brasil.

7.1 Horizonte temporal

Adotou-se um horizonte temporal de cinco anos, conforme recomendação da Diretriz para Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (133).

7.2 Taxa de desconto

Com base nas recomendações do Ministério da Saúde, não foram adotadas taxas de desconto para custos (133).

7.3 Parâmetros demográficos

Os parâmetros demográficos considerados na AIO estão descritos na Seção 6.9.

7.4 Parâmetros epidemiológicos

O método epidemiológico foi usado para o cálculo da população elegível ao tratamento com alfacalsidase. Primeiramente, foi necessário estimar o número de pacientes com DF no Brasil, para isso, seguiu-se o mesmo racional de estimativa da população reportada no Relatório de Recomendação nº 384 da Conitec (25). Uma vez determinada a população inicial, obtida por meio do registro do número de pacientes com DF em 2017 no Instituto de Vidas Raras, utilizando os dados de incidência anual da DF de 1 para cada 117.000 nascidos vivos e o número de nascidos vivos por ano no Brasil extraído do DATASUS foi estimado o número de pacientes com DF Tabela 40.

Tabela 40. Estimativa da população com doença de Fabry no Brasil

Ano	Nascidos vivos	Novos casos	Pacientes com Doença de Fabry	Fonte
2017	-	-	853	Relatório nº 384 Conitec (25)
2018	2.944.932	25,17	878	DATASUS (134)
2019	2.849.146	24,35	903	DATASUS (134)
2020	2.870.953	24,54	927	Projeção IBGE (135)
2021	2.892.130	24,72	952	Projeção IBGE (135)
2022	2.912.614	24,89	962	Projeção IBGE (135)
2023	2.932.350	25,06	987	Projeção IBGE (135)
2024	2.951.334	25,23	1.012	Projeção IBGE (135)
2025	2.969.565	25,38	1.038	Projeção IBGE (135)
2026	2.987.020	25,53	1.063	Projeção IBGE (135)

Uma vez estimado o número de pacientes com DF no Brasil, a esse número foi aplicado o filtro de que, destes pacientes, 45,9% apresentariam DF com fenótipo clássico (tanto homens quanto mulheres), como encontrado por Malbouisson et al. (2020) em uma análise de pacientes

brasileiros com DF (26). Na Tabela 41, estão apresentados o número de pacientes com DF com fenótipo clássico.

Tabela 41. Estimativa da população com doença de Fabry com fenótipo clássico no Brasil

Ano	Pacientes com Doença de Fabry	Pacientes com doença de Fabry com fenótipo clássico
2022	962	442
2023	987	453
2024	1012	465
2025	1038	476
2026	1063	488

Foi assumida a premissa que, dos pacientes com DF com fenótipo clássico, 11,31% teriam idade inferior a 18 anos e, portanto, teriam um peso médio de 43 Kg (119,136). O número de pacientes com menos de 18 anos e com 18 anos ou mais com DF considerados para o cálculo da AIO estão explicitados na Tabela 42.

Tabela 42. Número de pacientes com doença de Fabry menores de 18 anos e com 18 anos ou mais

Ano	Pacientes com menos de 18 anos	Pacientes com 18 anos ou mais
2022	50	392
2023	51	402
2024	53	412
2025	54	422
2026	55	433

Com o intuito de reduzir as limitações da AIO, como não há evidências que relatem o peso médio de pacientes com DF no Brasil, assim como no Relatório de Recomendação nº 384 da Conitec, foram considerados duas dosagens distintas para aplicação de alfa-galactosidase em pacientes adultos, a dose 1 que considera que os pacientes tem um peso variando de 55 a 70 kg (Cenário 1) e a dose 2 em que o peso dos pacientes varia de 71 a 87 kg (Cenário 2) (Tabela 43) (25). Tanto no Cenário 1 quanto no 2 foram incluídos pacientes com idade inferior a 18 anos e, portanto, com um peso médio de 43 Kg.

Tabela 43. Dosagens consideradas para análise de impacto orçamentário

Peso médio do paciente (Kg)	Frascos por aplicação
43	3

55 a 70	4
71 a 87	5

Assim, também como no Relatório de Recomendação nº 384 da Conitec, de forma conservadora, não foi considerada a morte de pacientes por falta de dados na literatura (25).

7.5 Taxa de difusão

Foram considerados três cenários de difusão de alfacalsidase entre os pacientes elegíveis para o uso. Um cenário referência em que a participação de mercado de alfacalsidase é de 0% e ao longo dos cinco anos. Um cenário de difusão lenta em que no primeiro ano 10% dos pacientes estariam em uso de alfacalsidase e, ao final dos cinco anos, 50% dos pacientes estariam em uso, e um cenário de difusão rápida, em que no primeiro ano, 40% dos pacientes usariam alfacalsidase e, ao final dos cinco anos, 90% dos pacientes elegíveis estariam em uso (Tabela 44).

Tabela 44. Cenários de taxa de difusão para o uso de alfacalsidase

Taxa de difusão	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário referência	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário de difusão lenta	10%	20%	30%	40%	50%
Cenário de difusão rápida	40%	55%	70%	80%	90%

7.6 Parâmetros clínicos

Foram considerados os mesmos parâmetros clínicos da ACU (ver Seção 6).

7.7 Parâmetros de custos e uso de recursos

Foram considerados os mesmos parâmetros de custos e uso de recursos do modelo de custo-efetividade (ver Seção 6.11).

7.8 Resultados

Nas Tabela 45 e Tabela 46 estão dispostos os custos anuais totais e incremental para o cenário referência para os pacientes com e sem uso de alfacalsidase no Cenário 1 e no Cenário 2, respectivamente.

Tabela 45. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de alfacalsidase para pacientes no cenário 1

Impacto orçamentário	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Alfacalsidase + Terapia de suporte	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Terapia de suporte	R\$ 520.666,65	R\$ 534.231,49	R\$ 547.884,15	R\$ 561.621,14	R\$ 575.438,88	R\$ 2.739.842,30

Tabela 46. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de alfagalsidase para pacientes no cenário 2

Impacto orçamentário	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Alfagalsidas e + Terapia de suporte	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Terapia de suporte	R\$ 520.666,65	R\$ 534.231,49	R\$ 547.884,15	R\$ 561.621,14	R\$ 575.438,88	R\$ 2.739.842,30

Nas Tabela 47 e Tabela 48 estão dispostos os custos anuais totais e incremental para o cenário de difusão lenta para os pacientes com e sem uso de alfagalsidase no cenário 1 e cenário 2, respectivamente.

Tabela 47. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de alfagalsidase para pacientes cenário 1 em difusão lenta

Impacto orçamentário	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Alfagalsidas e + Terapia de suporte	R\$ 13.381.131,97	R\$ 27.459.496,67	R\$ 42.241.864,95	R\$ 57.734.649,22	R\$ 73.943.890,68	R\$ 214.761.033,48
Terapia de suporte	R\$ 468.599,98	R\$ 427.385,19	R\$ 383.518,90	R\$ 336.972,68	R\$ 287.719,44	R\$ 1.904.196,20
Incremental	R\$ 12.912.531,98	R\$ 27.032.111,48	R\$ 41.858.346,04	R\$ 57.397.676,54	R\$ 73.656.171,24	R\$ 212.856.837,29

Tabela 48. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de alfagalsidase para pacientes no cenário 2 em difusão lenta

Impacto orçamentário	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Alfagalsidas e + Terapia de suporte	R\$ 16.422.514,05	R\$ 33.700.734,06	R\$ 51.842.969,81	R\$ 70.857.091,19	R\$ 90.750.512,48	R\$ 263.573.821,59
Terapia de suporte	R\$ 468.599,98	R\$ 427.385,19	R\$ 383.518,90	R\$ 336.972,68	R\$ 287.719,44	R\$ 1.904.196,20
Incremental	R\$ 15.953.914,06	R\$ 33.273.348,87	R\$ 51.459.450,90	R\$ 70.520.118,51	R\$ 90.462.793,04	R\$ 261.669.625,39

Nas Tabela 49 e Tabela 50 estão dispostos os custos anuais totais e incremental para o cenário de difusão rápida para os pacientes com e sem uso de alfagalsidase no cenário 1 e cenário 2, respectivamente.

Tabela 49. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de alfafalsidase para pacientes no cenário 1 em difusão rápida

Impacto orçamentário	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Alfafalsidas e + Terapia de suporte	R\$ 53.524.527,86	R\$ 75.513.615,85	R\$ 98.564.351,54	R\$ 115.469.298,45	R\$ 133.099.003,22	R\$ 476.170.796,92
Terapia de suporte	R\$ 312.399,99	R\$ 240.404,17	R\$ 164.365,24	R\$ 112.324,23	R\$ 57.543,89	R\$ 887.037,52
Incremental	R\$ 53.212.127,87	R\$ 75.273.211,68	R\$ 98.399.986,30	R\$ 115.356.974,22	R\$ 133.041.459,33	R\$ 475.283.759,40

Tabela 50. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de alfafalsidase para pacientes no cenário 2 em difusão rápida

Impacto orçamentário	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Alfafalsidas e + Terapia de suporte	R\$ 65.690.056,19	R\$ 92.677.018,67	R\$ 120.966.929,55	R\$ 141.714.182,38	R\$ 163.350.922,46	R\$ 584.399.109,26
Terapia de suporte	R\$ 312.399,99	R\$ 240.404,17	R\$ 164.365,24	R\$ 112.324,23	R\$ 57.543,89	R\$ 887.037,52
Incremental	R\$ 65.377.656,20	R\$ 92.436.614,51	R\$ 120.802.564,31	R\$ 141.601.858,15	R\$ 163.293.378,57	R\$ 583.512.071,74

7.9 Discussão da análise de impacto orçamentário

A estimativa de impacto orçamentário incremental variou de R\$ 212 milhões (cenário de difusão lenta) a R\$ 583 milhões (cenário de difusão rápida) em cinco anos. A grande amplitude entre as estimativas deve-se ao número de pacientes elegíveis para uso de alfafalsidase para cada cenário ao longo de cinco anos. De qualquer maneira, ambos os valores estão abaixo ou semelhantes aos valores de impacto orçamentário em pareceres anteriores da Conitec sobre medicamentos para doenças raras com recomendação positiva, em especial as demais TRE incorporadas (Tabela 51).

Tabela 51. Resultados de impacto orçamentário de TREs com recomendação favorável à incorporação

Tecnologia e indicação	Impacto orçamentário
Alfaelosulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo IVa (Síndrome de Morquio A) (137)	Impacto orçamentário estimado em 150 a 200 milhões de reais por ano*.
Alfavestronidase no tratamento de mucopolissacaridose tipo VII (138)	Foi calculado um impacto orçamentário para cinco anos de R\$ 467 milhões, com previsões de gastos médios anuais de 93 milhões de reais**
Galsulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo VI (139)	Impacto orçamentário estimado em 120 a 250 milhões de reais por ano*
Idursulfase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo II (140)	Não apresentado

Laronidase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo I (141)	A estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de laronidase estaria entre R\$ 29 milhões a R\$ 44 milhões no primeiro ano de incorporação
---	---

* Impacto orçamentário original. Na Consulta Pública do demandante ofereceu aproximadamente 25% de desconto. Não foi apresentado novo resultado de impacto orçamentário.

** Na Consulta Pública argumentou-se que esses valores estariam superestimados em 50%.

*** Impacto da incorporação do medicamento para pacientes com doença precoce, a qual recebeu recomendação positiva

7. AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS DE ATS INTERNACIONAIS

Não foram encontrados processos formais de avaliação de tecnologia em saúde para o medicamento alfa-galactosidase nas seguintes agências: *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) e *Scottish Medicines Consortium* (SMC). É importante ressaltar que o acesso à TRE é feito a partir de programas especiais para doenças raras, como por exemplo, o programa *Life Saving Drugs Program* (LSDP) da Austrália (36). Na Inglaterra, os Procedimentos Operacionais Padrão para pessoas com DF do NHS deixam claro que os pacientes têm acesso à TRE (34). Da mesma forma, uma especificação de serviços oferecidos a crianças com distúrbios do armazenamento lisossomal do NHS da Inglaterra recomenda iniciar a TRE para DF o mais cedo possível (35).

A agência nacional de avaliação de tecnologias em saúde francesa, *Haute Autorité de Santé* (HAS), recomendou alfa-galactosidase positivamente em primeira linha de tratamento para pacientes com doença de Fabry com a pontuação SMR (importante) e ASMR II (importante) (142).

Foi encontrada apenas uma recomendação negativa realizada para as duas TRE disponíveis no *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) publicada em 2004 (143). Entretanto, entre 2007 e 2017 foi realizado um estudo pela *Canadian Fabry Disease Initiative* (CFDI) que possibilitou que os pacientes com DF tivessem acesso às TREs por meio do financiamento público. Com a finalização do estudo, o CFDI tornou-se o Registro Nacional do CFDI (CFDI-NR) que é responsável por coletar informações sobre todas as pessoas com DF no Canadá. Até o momento, o CFDI publicou dois estudos com dados de acompanhamento dos pacientes tratados com TRE incluídos no registro.

8. DISCUSSÃO

A doença de Fabry, como os demais distúrbios do armazenamento lisossomal, é crônica, progressiva e está associada com morbimortalidade (1,2). O acúmulo de substratos da enzima alfa-galactosidase A defeituosa ou ausente leva a danos celulares, teciduais e culmina, com o passar dos anos, em disfunções importantes, como doença renal crônica, arritmias e derrames. Entretanto, diferentemente de alguns distúrbios do armazenamento lisossomal, como algumas

mucopolissacaridoses, os sintomas da DF podem aparecer mais tarde, e o agravamento já na fase adulta (3–6).

Além da doença ser rara e diagnosticada tardiamente, a progressão “mais lenta” impõe algumas dificuldades na geração de evidências sobre o efeito da alfa-galactosidase em desfechos críticos, como a ocorrência de eventos clínicos em órgãos-alvo. Seria necessário um ensaio clínico muito longo, o que é inviável na prática por vários aspectos, tanto financeiros quanto logísticos.

Mais especificamente com relação às mulheres com DF, havia um entendimento de que elas não eram afetadas pela doença, apenas portadoras do cromossomo X mutado. Sabe-se que as mulheres heterozigotas para mutação no gene *GLA* podem ser desde assintomáticas até apresentarem um fenótipo clássico como homens afetados (11). Essa grande heterogeneidade de apresentação da doença também impõe uma dificuldade importante na inclusão de mulheres em ensaios clínicos randomizados.

Por esses motivos, a avaliação da TRE para DF deve levar em conta toda a evidência existente, inclusive estudos observacionais, que permitem o entendimento do tratamento no longo prazo, em grande coortes de populações variadas (144). Nesse documento optou-se por apresentar revisões sistemáticas com e sem metanálise, apresentando todo o arcabouço de evidências que suportam o uso da alfa-galactosidase em pessoas com DF, inclusive os dois estudos clínicos randomizados.

Os estudos incluídos demonstram que a alfa-galactosidase é capaz de diminuir a progressão da DF e melhorar sintomas da doença em pacientes adultos e pediátricos (61–67). Para adultos, a alfa-galactosidase em associação aos cuidados de suporte é especialmente importante na diminuição da progressão da doença renal e cardíaca. Para crianças, o potencial da alfa-galactosidase para diminuição da progressão da doença é ainda maior, e tem efeito protetor de órgãos-alvo como rins e coração, especialmente quando o tratamento é iniciado antes do aparecimento de sintomas. A terapia com alfa-galactosidase ainda foi considerada bem tolerada e segura.

Os resultados das RS, ampliados pelos dados de mundo-real do registro internacional de pacientes com DF em tratamento com alfa-galactosidase (*Fabry Outcomes Survey*, FOS), demonstram uma redução no número de eventos cardiovasculares e eventos renais em todos os pacientes incluídos versus baseline controles históricos da doença (66,67). Esses eventos são criticamente relevantes para a análise de recomendação de uma tecnologia. É importante ressaltar que os resultados podem estar subestimados, pois incluíram pacientes com DF em geral, e sabe-se que pacientes com fenótipo clássico são aqueles que mais se beneficiam da TRE e objeto desse pedido de incorporação.

A priorização da população a partir dos sete anos diagnosticada com DF clássica, ressoa com as recomendações da CONITEC de outubro de 2020 para uma nova submissão, quando foi

relatado que possíveis subgrupos que mais se beneficiam da TRE deveriam ser considerados em futuras submissões. Além disso, foi debatida a necessidade de maior entendimento dos critérios de início e interrupção do tratamento em homens, mulheres e crianças. Nesse sentido, acredita-se que a recente publicação do Consenso de Diagnóstico, Triagem e Tratamento da DF (Sociedade Brasileira de Nefrologia) traga maior segurança nos critérios de início de alfagalsidase em pacientes com variante clássica. Além de maior segurança na tomada de decisão.

Nesse documento foi apresentado um estudo de custo-utilidade, cuja estrutura foi considerada adequada pela CONITEC em submissão anterior, que mostrou um ICER de R\$ 178.095/QALY, compatível com valores apresentados à CONITEC para outras doenças raras e até para doenças mais prevalentes.

Sendo assim, entende-se que as incertezas com relação ao valor da alfagalsidase tenham sido diminuídas com a presente submissão, na qual se apresentaram resultados a longo prazo do tratamento para desfechos importantes e relacionados à história natural da doença, obtidos em contexto de mundo-real. Além disso, buscou-se entender e atender as recomendações da CONITEC. Com isso, espera-se que os pacientes que mais se beneficiam da alfagalsidase possa ter acesso ao tratamento que está relacionado à melhora na qualidade de vida e mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2010;5(1):30. Available from: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-30>
2. Schiffmann R. Fabry disease. In 2015. p. 231–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444627025000172>
3. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet*. 2008 Oct;372(9647):1427–35.
4. Kok K, Zwiers KC, Boot RG, Overkleeft HS, Aerts JMFG, Artola M. Fabry Disease: Molecular Basis, Pathophysiology, Diagnostics and Potential Therapeutic Directions. *Biomolecules*. 2021 Feb;11(2):271.
5. Boggio P, Luna PC, Abad ME, Larralde M. Doença de Fabry. *An Bras Dermatol*. 2009 Aug;84(4):367–76.
6. Reisin R, Perrin A, García-Pavía P. Time delays in the diagnosis and treatment of Fabry disease. *Int J Clin Pract*. 2017 Jan;71(1):e12914.
7. Dobyns W. The pattern of inheritance of X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. *Acta Paediatr*. 2006 Apr;95:11–5.
8. Dobrovolny R, Dvorakova L, Ledvinova J, Magage S, Bultas J, Lubanda JC, et al. Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the α -galactosidase A gene in the Czech and Slovak population. *J Mol Med*. 2005 Aug;83(8):647–54.
9. 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 Jan;9(1):34–45.
10. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis*. 2007 Apr;30(2):184–92.
11. Silva CAB, Andrade LGM de, Vaisbich MH, Barreto F de C. Brazilian consensus recommendations for the diagnosis, screening, and treatment of individuals with fabry disease: Committee for Rare Diseases - Brazilian Society of Nephrology/2021. *Brazilian J Nephrol*. 2022 Feb;
12. Burand Jr AJ, Stucky CL. Fabry disease pain: patient and preclinical parallels. *Pain*. 2021 May;162(5):1305–21.
13. Brasil. Ministério da Saúde., MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry. Brasília; 2021.
14. Azevedo O, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, Sousa N, Cunha D. Fabry Disease Therapy: State-of-the-Art and Current Challenges. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec;22(1):206.
15. Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, Bultas J, Karetová D, Ledvinová J, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inher Metab Dis*. 2001;24 Suppl 2:75–83; discussion 65.
16. Faggiano A, Pisani A, Milone F, Gaccione M, Filippella M, Santoro A, et al. Endocrine Dysfunction in Patients with Fabry Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4319–25.
17. Hauser AC, Gessl A, Lorenz M, Voigtländer T, Födinger M, Sunder-Plassmann G. High prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with Anderson–Fabry disease. *J Inher Metab Dis*. 2005 Sep;28(5):715–22.
18. Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Genet*. 2009 Aug;46(8):548–52.
19. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. *Genet Med*. 2009 Nov;11(11):790–6.
20. MacDermot KD. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*. 2001 Nov;38(11):769–75.
21. MacDermot KD. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet*. 2001 Nov;38(11):750–60.
22. Neufeld EF. Enzyme replacement therapy – a brief history. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Oxford; 2006.
23. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. *JAMA*. 1999 Jan;281(3):249–54.
24. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening*. *Am J Hum Genet*. 2006 Jul;79(1):31–40.

25. CONITEC. Relatório nº 384 - Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. 2018.
26. Malbouisson I, Wilker E, Laredo F, Szacher M, Ioschpe R, Pandya S. PRO44 CHARACTERISTICS OF FABRY DISEASE PATIENTS IN BRAZIL: A PATIENT REGISTRY ANALYSIS. *Value Heal*. 2020 May;23:S336.
27. Sodré LS de S, Huaira RMNH, Bastos MG, Colugnati FAB, Coutinho MP, Fernandes NM da S. Screening for Fabry Disease in Kidney Disease: a Cross-Sectional Study in Males and Females. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(6):1258–65.
28. Sodré LS de S, Huaira RMNH, Colugnati FAB, Carminatti M, Braga LS de S, Coutinho MP, et al. Screening of family members of chronic kidney disease patients with Fabry disease mutations: a very important and underrated task. *Brazilian J Nephrol*. 2021 Mar;43(1):28–33.
29. Brady RO. Clinical Features of and Recent Advances in Therapy for Fabry Disease. *JAMA*. 2000 Dec;284(21):2771.
30. Kitagawa T, Ishige N, Suzuki K, Owada M, Ohashi T, Kobayashi M, et al. Non-invasive screening method for Fabry disease by measuring globotriaosylceramide in whole urine samples using tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab*. 2005 Jul;85(3):196–202.
31. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JMFG, Hollak CEM. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta*. 2005 Mar;353(1–2):201–3.
32. Vedder AC, Linthorst GE, van Breemen MJ, Groener JEM, Bemelman FJ, Strijland A, et al. The Dutch Fabry cohort: Diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *J Inher Metab Dis*. 2007 Feb;30(1):68–78.
33. Congresso Nacional. Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021. Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente), para aperfeiçoar o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), por meio do estabelecimento de rol mínimo de doenças a serem rastreadas. *Diário Of [da República Fed do Bras]*. 2021;1:1.
34. Brown MD, Chakrapani DA, Cleary DM, Collin-Histed MT, Cox PT, Dawson DC, et al. Adult Fabry Disease Standard Operating Procedures. 2013.
35. National Health Service England. 2013/14 NHS STANDARD CONTRACT FOR LYSOSOMAL STORAGE DISORDERS SERVICE (CHILDREN). 2013.
36. Department of Health. Government Australian. Guidelines for the treatment of Fabry disease through the Life Saving Drugs Program. 2021.
37. Morrissey RP, Philip KJ, Schwarz ER. Cardiac abnormalities in Anderson-Fabry disease and Fabry's cardiomyopathy. *Cardiovasc J Afr*. 22(1):38–44.
38. Mehta A, Beck M, Linhart A S-PG. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. *Oxford Oxford Pharmagenes*. 2006;
39. Ries M, Ramaswami U, Parini R, Lindblad B, Whybra C, Willers I, et al. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2003 Nov;162(11):767–72.
40. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jun;13 Suppl 2:S139-43.
41. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004 Mar;34(3):236–42.
42. Arends M, Hollak CEM, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):77.
43. Wagner M, Krämer J, Blohm E, Verghe D, Weidemann F, Breunig F, et al. Kidney function as an underestimated factor for reduced health related quality of life in patients with Fabry disease. *BMC Nephrol*. 2014 Nov;15:188.
44. Rombach SM, Hollak CEM, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb;8:29.
45. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S, Bjoern Hoffmann 1, Martin Schwarz, Atul Mehta, Satish Keshav FOSEI. Gastrointestinal Symptoms in 342 Patients With Fabry Disease: Prevalence and Response to Enzyme Replacement Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2007 Dec;5(12):1447–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356507007707>
46. Bersano A, Lanfranconi S, Valcarengi C, Bresolin N, Micieli G, Baron P. Neurological features of Fabry disease: clinical, pathophysiological aspects and therapy. *Acta Neurol Scand*. 2012 Aug;126(2):77–97.
47. Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillet P, Fila M, et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet*. 2019 Aug;96(2):107–17.

48. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018 Apr;123(4):416–27.
49. Takeda Pharma Ltda. Bula Replagal. 2020.
50. STAR-G. Disorder name: Fabry disease. 2020. p. 9.
51. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
52. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 [Internet]. Cochrane. 2021. Available from: www.training.cochrane.org/handbook
53. Moreno-Martinez D, Aguiar P, Auray-Blais C, Beck M, Bichet DG, Burlina A, et al. Standardising clinical outcomes measures for adult clinical trials in Fabry disease: A global Delphi consensus. *Mol Genet Metab*. 2021;132(4):234–43.
54. Carnicer-Cáceres C, Arranz-Amo JA, Cea-Arestin C, Camprodon-Gomez M, Moreno-Martinez D, Lucas-Del-Pozo S, et al. Biomarkers in Fabry Disease. Implications for Clinical Diagnosis and Follow-up. *J Clin Med*. 2021 Apr;10(8):1664.
55. CONITEC. Relatório nº 574 - Alfagalsidase e Beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry. 2020.
56. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 5;5(1):210. Available from: <http://systematicreviewjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
57. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Non-Randomized Studies in Meta-Analysis. . 2014 Jan 1; .
58. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 Sep 21;4008. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
59. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
60. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29;n71. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n71>
61. Spada M, Baron R, Elliott PM, Falissard B, Hilz MJ, Monserrat L, 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* [Internet]. 2019 Mar;126(3):212–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719218301860>
62. Germain DP, Arad M, Burlina A, Elliott PM, Falissard B, Feldt-Rasmussen U, 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* [Internet]. 2019 Mar;126(3):224–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719218301926>
63. El Dib R, Goma H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(7).
64. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin V V., Hilz MJ, Jovanovic A, 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 Reports*. 2019 Jun;19(January):100454.
65. Sasa H, Nagao M, Kino K. Safety and effectiveness of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry disease: Post-marketing surveillance in Japan. *Mol Genet Metab*. 2019 Apr;126(4):448–59.
66. Parini R, Pintos-Morell G, Hennermann JB, Hsu T-R, Karabul N, Kalampoki V, et al. Analysis of Renal and Cardiac Outcomes in Male Participants in the Fabry Outcome Survey Starting Agalsidase Alfa Enzyme Replacement Therapy Before and After 18 Years of Age. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:2149–58.
67. Feriozzi S, Linhart A, Ramaswami U, Kalampoki V, Gurevich A, Hughes D. Effects of Baseline Left Ventricular Hypertrophy and Decreased Renal Function on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients with Fabry Disease Treated with Agalsidase Alfa: A Fabry Outcome Survey Study. *Clin Ther*. 2020 Dec;42(12):2321-2330.e0.
68. Alegria T, Vairo F, de Souza M V., Krug BC, Schwartz I V.D. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Biol*. 2012;35(4 suppl 1):947–54.
69. Schiffmann R, Kopp JB, Iii HAA, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. 2001;285(21).

70. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart*. 2008 Feb;94(2):153–8.
71. Clarke JTR, West ML, Bultas J, Schiffmann R. The pharmacology of multiple regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Genet Med*. 2007 Aug;9(8):504–9.
72. Goker-Alpan O, Nedd K, Shankar SP, Lien Y-HH, Weinreb N, Wijatyk A, et al. Effect and Tolerability of Agalsidase Alfa in Patients with Fabry Disease Who Were Treatment Naïve or Formerly Treated with Agalsidase Beta or Agalsidase Alfa. In 2015. p. 7–15. Available from: http://link.springer.com/10.1007/8904_2015_422
73. Goláň L, Goker-Alpan O, Holida M, Kantola I, Klopotoski M, Kuusisto J, et al. Evaluation of the efficacy and safety of three dosing regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in adults with Fabry disease. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2015 Jul;3435. Available from: <http://www.dovepress.com/evaluation-of-the-efficacy-and-safety-of-three-dosing-regimens-of-agal-peer-reviewed-article-DDDT>
74. Hajioff D, Enever Y, Quiney R, Zuckerman J, Mackermot K, Mehta A. Hearing loss in Fabry disease: The effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2003 Dec;26(8):787.
75. Jardim L, Vedolin L, Schwartz IVD, Burin MG, Cecchin C, Kalakun L, et al. CNS involvement in Fabry disease: Clinical and imaging studies before and after 12 months of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2004 Mar;27(2):229–40.
76. Jardim LB, Gomes I, Netto CBO, Nora DB, Matte US, Pereira F, et al. Improvement of sympathetic skin responses under enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2006 Oct;29(5):653–9.
77. Moore DF, Scott LTC, Gladwin MT, Altarescu G, Kaneski C, Suzuki K, et al. Regional cerebral hyperperfusion and nitric oxide pathway dysregulation in fabry disease: Reversal by enzyme replacement therapy. *Circulation*. 2001;104(13):1506–12.
78. Moore DF, Altarescu G, Herscovitch P, Schiffmann R. Enzyme replacement reverses abnormal cerebrovascular responses in Fabry disease. *BMC Neurol*. 2002 Dec;2(1):4.
79. Palla A, Widmer U, Straumann D. Head-impulse testing in Fabry disease - vestibular function in male and female patients. *Acta Paediatr* [Internet]. 2007 Jan 2;92:38–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2003.tb00220.x>
80. Pastores GM, Boyd E, Crandall K, Whelan A, Piersall L, Barnett N. Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Apr;22(7):1920–5.
81. Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, Gupta S, Moore DF, Sharabi Y, et al. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve*. 2003 Dec;28(6):703–10.
82. Schiffmann R, Hauer P, Freeman B, Ries M, Scott LJC, Polydefkis M, et al. Enzyme replacement therapy and intraepidermal innervation density in Fabry disease. *Muscle Nerve*. 2006 Jul;34(1):53–6.
83. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Feb;21(2):345–54.
84. Schiffmann R, Swift C, Wang X, Blankenship D, Ries M. A prospective 10-year study of individualized, intensified enzyme replacement therapy in advanced Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2015 Nov 22;38(6):1129–36. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s10545-015-9845-5>
85. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Reports* [Internet]. 2015 Jun;3:21–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214426915000099>
86. Bongiorno M, Pistone G, Aricò M. Fabry disease: enzyme replacement therapy. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2003 Nov;17(6):676–9.
87. Feriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassmann G, West M, Cybulla M. Agalsidase Alfa Slows the Decline in Renal Function in Patients with Fabry Disease. *Am J Nephrol* [Internet]. 2009;29(5):353–61. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/168482>
88. Feriozzi S, Torras J, Cybulla M, Nicholls K, Sunder-Plassmann G, West M. The Effectiveness of Long-Term Agalsidase Alfa Therapy in the Treatment of Fabry Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 Jan;7(1):60–9. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.03130411>
89. Gupta SN, Ries M, Murray GJ, Quirk JM, Brady RO, Lidicker JR, et al. Skin-impedance in Fabry Disease: A prospective, controlled, non-randomized clinical study. *BMC Neurol*. 2008 Dec;8(1):41.
90. Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A. Nature and Prevalence of Pain in Fabry Disease and Its Response to Enzyme Replacement Therapy—A Retrospective Analysis From the Fabry Outcome

- Survey. Clin J Pain [Internet]. 2007 Jul;23(6):535–42. Available from: <https://journals.lww.com/00002508-200707000-00011>
91. Hughes DA, Barba Romero M-Á, Hollak CEM, Giugliani R, Deegan PB. Response of women with Fabry disease to enzyme replacement therapy: Comparison with men, using data from FOS—the Fabry Outcome Survey. Mol Genet Metab [Internet]. 2011 Jul;103(3):207–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719211000989>
 92. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2015 Dec 29;10(1):125. Available from: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-015-0338-2>
 93. C. R. Kaneski, D. F. Moore, M. Ries, G. C. Zirzow RS. Myeloperoxidase predicts risk of vasculopathic events in hemizygous males with Fabry disease. Neurology. 2006;
 94. Lin HY, Huang YH, Liao HC, Liu HC, Hsu TR, Shen CI, Li ST, Li CF, Lee LH, Lee PC, Huang CK, Chiang CC, Lin SP ND. Clinical observations on enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease and the switch from agalsidase beta to agalsidase alfa. J Chin Med Assoc. 2014;
 95. Schiffmann R, Askari H, Timmons M, Robinson C, Benko W, Brady RO, et al. Weekly Enzyme Replacement Therapy May Slow Decline of Renal Function in Patients with Fabry Disease Who Are on Long-Term Biweekly Dosing. J Am Soc Nephrol. 2007 May;18(5):1576–83.
 96. Sergi B, Conti G, Paludetti G, Interdisciplinary Study Group On Fabry Disease, B Sergi, G Conti, G Paludetti and "Interdisciplinary SGOFD, Sergi B, et al. Inner ear involvement in Anderson-Fabry disease: long-term follow-up during enzyme replacement therapy. Acta Otorhinolaryngol Ital [Internet]. 2010 Apr;30(2):87–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20559478>
 97. Smid BE, Rombach SM, Aerts JM, Kuiper S, Mirzaian M, Overkleeft HS, et al. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. Orphanet J Rare Dis. 2011;6(1):69.
 98. Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). Genet Med [Internet]. 2012 Sep;14(9):779–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098360021045342>
 99. Whitfield PD, Calvin J, Hogg S, O'Driscoll E, Halsall D, Burling K, et al. Monitoring enzyme replacement therapy in Fabry disease—Role of urine globotriaosylceramide. J Inher Metab Dis [Internet]. 2005 Jan;28(1):21–33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s10545-005-4415-x>
 100. Ghali J, Nicholls K, Denaro C, Sillence D, Chapman I, Goldblatt J, et al. Effect of Reduced Agalsidase Beta Dosage in Fabry Patients: The Australian Experience. In 2011. p. 33–43.
 101. Goker-Alpan O, Longo N, McDonald M, Shankar S, Schiffmann R, Chang P, et al. An open-label clinical trial of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in children with Fabry disease who are naïve to enzyme replacement therapy. Drug Des Devel Ther [Internet]. 2016 May;1771. Available from: <https://www.dovepress.com/an-open-label-clinical-trial-of-agalsidase-alfa-enzyme-replacement-the-peer-reviewed-article-DDDT>
 102. Schiffmann R, Pastores GM, Lien Y-HH, Castaneda V, Chang P, Martin R, et al. Agalsidase alfa in pediatric patients with Fabry disease: a 6.5-year open-label follow-up study. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2014 Dec 26;9(1):169. Available from: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-014-0169-6>
 103. Schiffmann R, Martin RA, Reimschisel T, Johnson K, Castaneda V, Lien YH, et al. Four-Year Prospective Clinical Trial of Agalsidase Alfa in Children with Fabry Disease. J Pediatr [Internet]. 2010 May;156(5):832–837.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347609011147>
 104. Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, Parini R, Whybra C, Leon Leal JA, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. Acta Paediatr [Internet]. 2007 Jan;96(1):122–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2007.00029.x>
 105. Ries M, Clarke JTR, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, et al. Enzyme-Replacement Therapy With Agalsidase Alfa in Children With Fabry Disease. Pediatrics [Internet]. 2006 Sep 1;118(3):924–32. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/118/3/924/69218/Enzyme-Replacement-Therapy-With-Agalsidase-Alfa-in>
 106. Havranek S, Linhart A, Urbanova Z, Ramaswami U. Early Cardiac Changes in Children with Anderson–Fabry Disease. In 2013. p. 53–64. Available from: http://link.springer.com/10.1007/9804_2013_222
 107. Ramaswami U, Parini R, Pintos-Morell G, Kalkum G, Kampmann C, Beck M. Fabry disease in children and response to enzyme replacement therapy: results from the Fabry Outcome Survey. Clin Genet [Internet]. 2012 May;81(5):485–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0004.2011.01671.x>
 108. Ramaswami U, Parini R, Kampmann C, Beck M. Safety of agalsidase alfa in patients with Fabry disease under 7 years. Acta Paediatr [Internet]. 2011 Apr;100(4):605–11. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2010.02101.x>

109. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: Results of a phase IIIB study. *J Inher Metab Dis*. 2003 Oct;26(7):617–27.
110. Whybra C, Miebach E, Mengel E, Gal A, Baron K, Beck M, et al. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genet Med* [Internet]. 2009 Jun;11(6):441–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098360021029415>
111. Palla A, Hegemann S, Widmer U, Straumann D. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. *J Neurol* [Internet]. 2007 Oct 15;254(10):1433–42. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-007-0575-y>
112. Hoffmann B. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet*. 2005 Mar;42(3):247–52.
113. van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2011 Jan;1812(1):70–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443910002073>
114. Pereira EM, do Monte SJH, do Nascimento FF, de Castro JAF, Sousa JLM, Filho HCSALC, et al. Lysosome-associated protein 1 (LAMP-1) and Lysosome-associated protein 2 (LAMP-2) in a larger family carrier of Fabry disease. *Gene* [Internet]. 2014 Feb;536(1):118–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378111913015898>
115. Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical course of patients with Fabry disease who were switched from agalsidase-β to agalsidase-α. *Genet Med* [Internet]. 2014 Oct;16(10):766–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098360021031737>
116. Opitz JM, Stiles FC, Wise D, Race RR, Sanger R, Von Gemmingen GR, et al. The Genetics of Angiokeratoma Corporis Diffusum (Fabry's Disease) and Its Linkage Relations with the Xg Locus. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1965 Jul;17(4):325–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17948499>
117. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília; 2014.
118. Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technol Assess*. 2006;10(20).
119. IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares. 2008.
120. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project--1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 Jan;53(1):16–22.
121. IBGE. Tábuas completas de mortalidade. 2020.
122. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.
123. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação N° 634 - Vacina da Fiocruz [ChAdOx-1 (Vacina Covid-19 recombinante)] e da Pfizer/Wyeth [BNT162b2 (Vacina Covid-19)] para prevenção da Covid-19. 2021.
124. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. 2022.
125. BRASIL. Ministério da Economia. Painel de Preços.
126. CMED. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista de preços de medicamentos. 2022.
127. Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. 2019.
128. Marília Cechinel Goulart. Levantamento de custos de um transplante renal em Santa Catarina. 2007.
129. Neves PDM de M, Sesso R de CC, Thomé FS, Lugon JR, Nascimento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *Brazilian J Nephrol*. 2020 Jun;42(2):191–200.
130. Gomes RM, Barbosa WB, Godman B, Costa J de O, Ribeiro Junior NG, Simão Filho C, et al. Effectiveness of Maintenance Immunosuppression Therapies in a Matched-Pair Analysis Cohort of 16 Years of Renal Transplant in the Brazilian National Health System. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar;17(6):1974.
131. Azevedo AP de, Nobre GPT, Dantas TA, Silva MLF da, Muniz J dos A, Assis RP, et al. Fatores que interferem no desempenho da utilização de leitos de unidade de terapia intensiva(UTI). *Brazilian J Heal Rev*. 2020;3(4):7421–

- 38.
132. CONITEC. Relatório nº 632 - Migalastate para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry com mutações suscetíveis e idade igual ou superior a 16 anos. 2021.
133. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília; 2014.
134. Ministério da Saúde. DATASUS. 2022.
135. IBGE. Projeções da População. 2022.
136. Takeda Pharma Ltda. Fabry Outcome Survey. 2019.
137. CONITEC. Relatório de Recomendação nº 411 - Alfaelossulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo IVa (Síndrome de Morquio A). 2018.
138. CONITEC. Alfavestronidase no tratamento de mucopolissacaridose tipo VII. 2020. p. 1–64.
139. CONITEC. Relatório de Recomendação nº 412 - Galsulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo VI. 2018.
140. CONITEC. Relatório de Recomendação nº 311 - Idursulfase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo II. 2017.
141. CONITEC. Relatório de Recomendação nº 293 - Laronidase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo I. 2017.
142. Haute Autorité de Santé. Evaluation Replagal. 2022.
143. CADTH. Alfa-agalsidase. 2004.
144. Elliott PM, Germain DP, Hilz MJ, Spada M, Wanner C, Falissard B. Why systematic literature reviews in Fabry disease should include all published evidence. *Eur J Med Genet*. 2019 Oct;62(10):103702.
145. Arends M, Wijburg FA, Wanner C, Vaz FM, van Kuilenburg ABP, Hughes DA, et al. Favourable effect of early versus late start of enzyme replacement therapy on plasma globotriaosylsphingosine levels in men with classical Fabry disease. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2017 Jun;121(2):157–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719217301567>
146. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and Efficacy of Recombinant Human α -Galactosidase A Replacement Therapy in Fabry's Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Jul 5;345(1):9–16. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200107053450102>

APÊNDICE

Apêndice 1. Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra

Autores	Ano	Título	Motivo da exclusão
Schiffmann et al. (84)	2015	A prospective 10-year study of individualized, intensified enzyme replacement therapy in advanced Fabry disease	A posologia do medicamento no estudo difere-se da posologia registrada em bula.
Arends et al. (145)	2017	Favourable effect of early versus late start of enzyme replacement therapy on plasma globotriaosylsphingosine levels in men with classical Fabry disease	Na publicação não é reportado os resultados separadamente dos pacientes que utilizaram a alfa-galactosidase e beta-galactosidase.
Eng et al. (146)	2001	Safety and Efficacy of Recombinant Human α -Galactosidase A Replacement Therapy in Fabry's Disease	A intervenção utilizada no estudo (beta-galactosidase) difere-se da intervenção estabelecida no PICO (alfa-galactosidase)