



Beta-agalsidase (Fabrazyme®) para
tratamento da doença de Fabry
fenótipo clássico

Abril de 2023

Solicitação de incorporação de Fabrazyme® (beta-agalsidase) para o tratamento da doença de Fabry fenótipo clássico

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda., vem respeitosamente, através do presente dossiê de incorporação, solicitar junto à CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS) a incorporação de Fabrazyme® (beta-agalsidase) como alternativa terapêutica para os pacientes portadores da Doença de Fabry – fenótipo clássico.

Autores:

HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA, sendo sua elaboração supervisionada pelo Dr. Maicon Falavigna. Na equipe de desenvolvimento também os seguintes pesquisadores: Caroline Robinson, Celina Borges Migliavaca, Gilson Dorneles e Nayê Schneider.

Revisado por:

Atuaram como revisores do documento e participaram de discussões técnicas na condição de representantes da Sanofi: Rafael Araujo (Gerente de Estratégia de Acesso), Aline Barbosa (Gerente de Farmacoeconomia) e Dra. Eduarda Morgana da Silva Motenegro Malaguti de Souza (Gerente Médica de Doença de Fabry).

Declaração de conflito de interesses:

Os autores e o revisores deste documento são funcionários da Sanofi e/ou receberam honorários da mesma para a elaboração deste documento. A Sanofi não interferiu na construção do seu conteúdo, o qual foi produzido obedecendo as normas estabelecidas pela CONITEC.

SUMÁRIO EXECUTIVO

Contexto: A Doença de Fabry (DF) se caracteriza por uma condição congênita ligada ao cromossomo X, a qual ocorre devido à uma deficiência na enzima alfa-galactosidase A (α -GalA), que resulta no acúmulo lisossômico de globotriaosilceramida (GL-3 ou Gb3) em uma ampla variedade de células, levando a manifestações clínicas multissistêmicas da doença. Consiste em uma doença ultrarrara, com prevalência estimada de 0,21 a 0,85 casos por 100.000 habitantes internacionalmente. No Brasil, levantamento do Instituto Vidas Raras apontou para a existência de 853 casos diagnosticados em 2017.

A Doença de Fabry abrange um amplo espectro de apresentação clínica, tipicamente classificada em dois tipos fenotípicos principais: a) fenótipo clássico, mais grave, com sintomas ocorrendo nas primeiras décadas de vida; b) fenótipo não clássico, com início tardio, tipicamente presentes na terceira a sétima décadas. A ocorrência de insuficiência e falência renais, complicações cardiovasculares e acidente vascular cerebral em pacientes afetados pela Doença de Fabry – em especial com fenótipo clássico – levam à morte prematura, causando uma redução na expectativa de vida de até 20 anos em indivíduos não tratados.

Da mesma forma que em outras doenças de depósito lisossômico, a terapia de reposição enzimática (TRE) foi a primeira alternativa de tratamento específico disponível para os pacientes com doença de Fabry sendo utilizada para o tratamento da mesma desde 2001, através das enzimas recombinantes alfa-galactosidase e beta-galactosidase, ambas com registro no país e disponíveis comercialmente, estando a alfa-galactosidase incorporada no SUS.

Descrição da tecnologia: Beta-galactosidase (Fabrazyme®) é uma forma recombinante da α -galactosidase A humana, com a mesma sequência de aminoácidos que a enzima nativa, atuando como uma fonte exógena de α -galactosidase A. É indicada no tratamento a longo prazo de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado da doença de Fabry.

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

Preço proposto para incorporação: O preço proposto para incorporação no SUS é de R\$ 5.775,00 por frasco de 35mg.

Evidência comparativa para benefícios e riscos entre beta-agalsidase e alfafalsidase:

Realizamos uma revisão sistemática de estudos que tratam da comparação dos tratamentos beta-agalsidase e alfafalsidase em pacientes com fenótipo clássico. Foram incluídos 22 artigos (n = 1617), perfazendo 18 estudos; destes, apenas um consistia em ensaio clínico randomizado, o qual avaliou dose 80% menor da atual indicação de beta-agalsidase. O corpo da evidência primário corresponde a 17 estudos não randomizados, em especial de *switch* terapêutico.

Apesar dos estudos individuais mostrarem certa heterogeneidade, eles mostram efeitos que vão em linha com similaridade de eficácia, ou benefício para a beta-agalsidase. Em revisão sistemática identificada, a beta-agalsidase apresentou maior benefício do que a alfafalsidase (desfechos renais: 6% vs. 15,3%; desfechos cardíacos: 7% vs. 28%; desfechos cerebrovasculares: 3,5% vs. 11,1%), com diferença estatisticamente significativa para desfechos cerebrovasculares. Adicionalmente, para esses desfechos avaliados foi observada diferença estatisticamente significativa entre beta-agalsidase e ausência de tratamento, mas não para alfafalsidase e ausência de tratamento. Em estudo observacional posterior, com 112 pacientes e quatro anos de duração, nos pacientes com dose regular de beta-agalsidase, a taxa de filtração glomerular permaneceu estável, já os pacientes que passaram por *switch* de beta-agalsidase para alfafalsidase tiveram diminuição progressiva na TFG, estatisticamente significativa. Considerando o conjunto de estudos, a qualidade da evidência foi considerada como baixa, qualitativamente apontando para, pelo menos, similaridade entre as duas terapias, com tendência de benefício a favor da beta-agalsidase. Há poucos dados disponíveis sobre mortalidade. Essas diferenças em relação a desfechos clínicos podem estar relacionadas às diferentes doses entre os medicamentos; a atual dose recomendada de alfafalsidase de 0,2mg/kg pode não possuir a equivalência clínico-farmacológica obtida com 1mg/kg de beta-agalsidase. Contudo, com base nas evidências disponíveis, não se pode afirmar categoricamente que há superioridade da

beta-agalsidase e essa estar relacionada à sua dose diferenciada, apesar de essa ser a hipótese mais provável, baseada tanto em evidência empírica (tendência a benefício e resultados significativamente melhores em alguns estudos), quanto na sua fisiopatologia (por exemplo, níveis de Liso-Gb3).

Em relação a potenciais riscos, a formação de anticorpos parece ser mais comum com beta-agalsidase (qualidade da evidência baixa), contudo sua significância clínica é limitada, não parecendo ter impacto em desfechos clínicos. A taxa de eventos adversos é semelhante entre os grupos (qualidade da evidência baixa).

Avaliação econômica em saúde: Realizamos estudo de custo-minimização, assumindo efetividade equivalente entre as tecnologias. Atribuímos o custo de alfafalsidase em R\$ 2.987,00 por frasco de 3,5mg, conforme valor acordado para sua incorporação, e custo de beta-agalsidase em R\$ 5.775,00 por frasco de 35mg. Conforme parâmetros do IBGE, em linha com avaliações recentes de tecnologias proferidas pela CONITEC, assumimos em nosso modelo uma população consistindo em 6,09% de crianças (peso médio 32,91kg), 9,17% de adolescentes (peso médio 51,67kg) e 84,74% de adultos (peso médio: 66,27kg), representando respectivamente consumo semanal de 2, 3 e 4 frascos de alfafalsidase e de 1, 2 e 2 frascos de beta-agalsidase.

Em análise primária, assumindo que a medicação remanescente nos frascos não seria utilizada, o custo médio anual por paciente foi menor para a beta-agalsidase em relação à alfafalsidase (R\$ 292.157,83 vs. R\$ 295.081,94), correspondendo a uma economia de R\$ 2.924,12 por ano. Em análise de sensibilidade, considerando o preço por miligrama-equivalente do produto, o custo anual da beta agalsidase se torna R\$ 9.329,90 inferior ao da alfafalsidase (R\$ 270.754,58 vs. R\$ 280.084,48). Considerando horizonte de tempo maior e aplicando taxa de desconto de 5% para custos, a diferença de custos segue a favor da beta-agalsidase, com economia de R\$ 13.293, R\$ 38.263, R\$ 52.648 e R\$ 60.167 em 5, 20, 40 e 80 anos respectivamente. Na análise por miligrama-equivalente, a economia por paciente com o uso de beta-agalsidase em vez de alfafalsidase é estimada em de R\$ 42.413, R\$ 122.085, R\$ 168.097 e R\$ 191.975 em 5, 20, 40 e 80 anos respectivamente

Análise do impacto orçamentário: Realizamos avaliação do impacto orçamentário considerando os anos de 2023 a 2027, na perspectiva do SUS. Com base em dados do IBGE e relatórios de recomendações prévios da CONITEC, assumimos um quantitativo de 853 pacientes diagnosticados com Doença de Fabry em 2017, uma incidência anual da ordem de 1 para 117.000 nascidos vivos, e uma proporção de 45,9% de pacientes com fenótipo clássico. A população alvo resultante foi de 461 pacientes em 2023, atingindo 505 pacientes em 2027. Em linha com as estimativas utilizadas para a avaliação da alfa-galactosidase, considerando curvas de difusão da tecnologia variando de 40 a 90% em cinco anos. Assumimos que, no caso de incorporação, cada uma das terapias terá 50% de participação no tratamento de pacientes. Os custos de tratamento foram baseados no custo médio anual apurado na análise de custo-minimização. Em linha com o modelo de custo-minimização, utilizamos, no cenário principal, o custo total de frascos por paciente, não considerando compartilhamento de frascos, enquanto a análise por miligrama-equivalente consistiu em análise de sensibilidade.

Na análise primária, o custo da TRE no cenário base é de R\$ 54,4 milhões no primeiro ano e de R\$ 481,3 milhões em cinco anos, gastos exclusivamente com alfa-galactosidase; com a incorporação da beta-galactosidase, considerando que 50% dos pacientes utilizarão cada uma das drogas, o custo passará a ser de R\$ 54,1 milhões e de R\$ 478,9 milhões, gerando uma economia de aproximadamente R\$ 2,4 milhões em cinco anos. A economia gerada em 5 anos também é dependente da participação de mercado de beta-galactosidase, sendo que uma participação de mercado de 30% e 70% gerariam uma economia de R\$ 1,4 milhões a R\$ 3,3 milhões, respectivamente.

Análise post-hoc adicional, solicitada em reunião pré-submissão com a secretaria executiva da CONITEC, replicando o mesmo cenário analítico realizado no processo de consulta pública da alfa-galactosidase, o impacto orçamentário em cinco anos com a incorporação da beta-galactosidase seria de R\$ 468,8 milhões, inferior ao estimado em R\$ 471,2 milhões com a alfa-galactosidase. O cenário em que ambas estão incorporadas com participação de mercado de 50% gera economia de aproximadamente R\$ 1,2 milhão em comparação ao cenário com apenas a alfa-galactosidase incorporada.

Considerações finais: Nos últimos anos, o Ministério da Saúde vem promovendo avanços no tratamento de pacientes com doenças raras, sendo a incorporação da alfa-galactosidase um exemplo de oferta de terapia específica a uma população com importantes necessidades não atendidas. A beta-galactosidase consiste em uma alternativa terapêutica que, conforme dados clínicos, apresenta resultados pelo menos semelhantes à alfa-galactosidase, com evidências observacionais apontando para provável benefício de beta-galactosidase em relação a alfa-galactosidase, possivelmente relacionada à maior dose da terapia. Digno de nota, alguns posicionamentos, como as diretrizes do Canadá e da Holanda, já colocam a beta-galactosidase como a opção preferencial no tratamento da doença de Fabry, em especial para pacientes com fenótipo clássico. Do ponto de vista clínico, consiste em uma alternativa adicional para os pacientes e, sob a ótica de saúde pública, sua incorporação aumenta a segurança contra interrupções no fornecimento de uma terapia enzimática, visto que haverá dois fornecedores deste tipo de tecnologia.

Do ponto de vista econômico, na análise primária de impacto orçamentário é esperada uma economia ao sistema de saúde de R\$ 2,4 milhões em cinco anos, resultante de um custo médio de tratamento por paciente menor (economia de R\$ 2.924,12 ao ano). Considerando um cenário com a participação de mercado de beta-galactosidase de 70% (análise de sensibilidade) esta economia chegaria a R\$ 3,3 milhões em 5 anos. Apesar de não consistir no caso base primário, esta análise corrobora que a incorporação de beta-galactosidase tem o potencial de trazer economia ao SUS e indicam que a magnitude desta economia pode ser ainda maior do que a estimada na análise primária.

Dessa maneira, acreditamos que disponibilização da beta-galactosidase não apenas permite aos pacientes do SUS com doença de Fabry um maior acesso às terapias de reposição enzimática, em linha com direcionamento de diversos outros países, mas também traz a oportunidade de economia ao sistema público de saúde brasileiro.

LISTA DE SIGLAS

ADA: anticorpos antidrogas

AIO: avaliação do impacto orçamentário

AIQ: amplitude interquartil

AIT: ataque isquêmico transitório

alfa-GalA: alfa-galactosidase A

AVC: acidente vascular cerebral

BRA: bloqueador do receptor da angiotensina

CFDI: Canadian Fabry Disease Initiative

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

DF: Doença de Fabry

DM: diferença média

DP: desvio padrão

DRC: doença renal crônica

DS3: Disease Severity Scoring System

ECG: eletrocardiograma

ECR: ensaios clínicos randomizados

EPVE: espessura da parede do ventrículo esquerdo

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

GL-3 ou Gb3: globotriaosilceramida

GLA: galactosidade A

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HVE: hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

iECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IAM: infarto agudo do miocárdio

IMVE: índice de massa ventricular esquerda

IV: intravenosa

LSDP: Life Savig Drugs Program

MVE: massa ventricular esquerda

NOS: Newcastle Ottawwa Scale

NR: não reportado

PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PMVG: preço máximo de venda ao governo

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

r-hαGAL: anticorpos contra a beta-agalsidase

RM: ressonância magnética

RPC: relação de proteína / creatinina urinária

RR: risco relativo

SIV: septo interventricular

SNC: sistema nervoso central

SNP: sistema nervoso periférico

TGF: taxa de filtração glomerular

TRE: terapia de reposição enzimática

VE: ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1. Contexto.....	13
2. Descrição da Doença de Fabry.....	16
2.1. Características gerais	16
2.2. Epidemiologia.....	17
2.3. Apresentação clínica.....	18
2.4. Diagnóstico	19
2.5. Tratamento medicamentoso específico.....	20
2.6. Tratamento de suporte.....	22
2.7. Carga da doença	23
3. Descrição da tecnologia – Beta-agalsidase	24
3.1. Características da tecnologia avaliada	24
3.2. Indicação proposta para incorporação.....	24
3.3. Alternativas disponíveis no SUS	25
3.4. Preço proposto para incorporação	25
4. Evidências sobre a efetividade da beta-agalsidase	27
4.1. Objetivo	27
4.2. Visão geral do processo	27
5. Evidências sobre a beta-agalsidase em comparação a alfa-galsidase.....	29
5.1. Metodologia.....	29
5.1.1. Questão de pesquisa	29
5.1.2. Critérios de Elegibilidade.....	30
5.1.3. Busca nas bases de dados	30
5.1.4. Seleção de estudos e extração de dados	32
5.1.5. Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência	33
5.2. Resultados	33
5.2.1. Seleção de estudos.....	33

5.2.2.	Características dos estudos incluídos	34
5.2.3.	Sumário de resultados de efetividade	38
5.2.4.	Descrição dos estudos incluídos	47
5.2.5.	Evidências complementares	56
5.2.6.	Avaliação do risco de viés	59
5.6.7.	Avaliação da qualidade da evidência	62
5.7.	Considerações sobre as evidências para a beta-agalsidase	66
6.	<i>Avaliação de custo-efetividade</i>	68
6.1.	Contexto	68
6.2.	Questão de Pesquisa	69
6.3.	Metodologia.....	69
6.3.1.	Definição da população em estudo	70
6.3.2.	Definição das intervenções	71
6.3.3.	Descrição do modelo e análises planejadas	72
6.4.	Resultados	74
6.4.1.	Análise principal	74
6.4.2.	Análise de sensibilidade: miligrama-equivalente	74
6.4.3.	Análise de sensibilidade: diferentes horizontes temporais.....	75
7.	<i>Análise do Impacto Orçamentário</i>	77
7.1.	Questão de pesquisa	77
7.2.	Metodologia.....	77
7.2.1.	Descrição do modelo	78
7.2.2.	Parâmetros populacionais.....	79
7.2.3.	Parâmetros de custos	80
7.2.4.	Adoção da tecnologia	81
7.3.	Resultados	83
7.3.1.	Estimativa da população alvo.....	83
7.3.2.	Análise primária	84
7.3.3.	Análise de sensibilidade: miligrama-equivalente	85
7.3.4.	Análise de sensibilidade: difusão lenta	86
7.3.5.	Análise de sensibilidade: diferente participação de mercado da beta-agalsidase	87
7.3.6.	Análise de sensibilidade: exclusão proporcional de pacientes com 7 anos	88

7.4.	Análise de sensibilidade post-hoc: cenário da consulta pública de	
alfagalsidase		89
7.5.	Considerações sobre o impacto orçamentário	94
8.	<i>Avaliações por outros órgãos e agências de ATS.....</i>	95
8.1.	Reino Unido	95
8.2.	Canadá	95
8.3.	Austrália.....	96
8.4.	Holanda	96
9.	<i>Considerações finais.....</i>	98
10.	<i>Lista de Materiais Complementares</i>	99
11.	<i>Referências.....</i>	100

1. Contexto



A doença de Fabry é uma doença grave, multissistêmica, com morbimortalidade significativa. Atualmente há duas terapias de reposição enzimática disponíveis no Brasil para tratamento da doença, as enzimas recombinantes alfa-galactosidase (Replagal®) e beta-galactosidase (Fabrazyme®), ambas com registro no país e disponíveis comercialmente.(1, 2)

A incorporação dessas terapias de reposição enzimática foi discutida na CONITEC em 2020, não tendo obtido recomendação favorável à sua incorporação na época.(2-4) Recentemente, na 116ª reunião ordinária da CONITEC, em 15 de março de 2023, a alfa-galactosidase obteve recomendação favorável a incorporação para a doença de Fabry, com uma mudança em relação à população indicada, que foi a de pacientes com o fenótipo clássico.(5) A beta-galactosidase possui eficácia comprovada com corpo robusto de mais de 20 anos de evidência clínica e observacional dos benefícios e riscos. Toda essa robustez da literatura médico científica aponta para uma efetividade da beta-galactosidase ao menos semelhante ao da alfa-galactosidase, com dados que evidenciam uma tendência de benefício relacionado a dose de beta-galactosidase, além dessa já estar em uso por uma parcela considerável dos pacientes com doença de Fabry no Brasil. Contudo, a beta-galactosidase não foi recentemente avaliada a luz de novas evidências econômicas, e em especial neste novo contexto em que há medicação semelhante já incorporada no SUS.

Em relação às mudanças da submissão anterior, realizada em 2020, para a presente submissão, destacamos:

- O comparador é diferente, sendo agora realizada a comparação com alfa-galactosidase e não mais com cuidados usuais. Essa é uma diferença estruturante para a questão de pesquisa, com impacto na evidência para benefícios e riscos, análise de custo-efetividade e análise do impacto orçamentário;
- As evidências principais apresentadas são os resultados comparativos entre beta-galactosidase e alfa-galactosidase, e não mais em relação aos cuidados usuais.

Assim, a revisão sistemática consiste em análise original, diferente da documentação de evidência apresentada na submissão anterior;

- A avaliação econômica consiste primariamente em modelo de custo-minimização, e não mais em um estudo de custo-utilidade, comparado desta vez à alfa-galactosidase. Sobre essa metodologia, pode ser considerada conservadora na presente questão de pesquisa, uma vez que a beta-galactosidase apresenta resultados comparáveis com potencial de superioridade em relação aos da alfa-galactosidase. Contudo, devido à limitação da qualidade da evidência para sua superioridade, optamos por assumir que ambas possuem efetividade semelhante, com as diferenças sendo atribuídas apenas em custos;
- A análise de impacto orçamentário toma por base a comparação com a alfa-galactosidase, assumindo participação de mercado semelhante entre as duas alternativas;
- A população alvo foi modificada, passando a ser pacientes com doença de Fabry fenótipo clássico somente, sendo que a demanda avaliada em 2020 era para todos os pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Fabry;
- A faixa etária da população foi modificada de a partir de 16 anos para a partir de 8 anos de idade, uma vez que em 2020 houve ampliação de uso com modificação regulatória;
- Apresentamos nesta submissão uma proposta de preço de R\$ 5.775,00 por frasco que é significativamente inferior ao valor proposto para incorporação em 2020 que foi de R\$ 7.272,86 por frasco de 35mg (corrigindo pelo IPCA de outubro de 2020 a março de 2023 equivaleria a R\$ 9.035,49). Vale destacar que o preço proposto nesta submissão representa uma redução de 41,6% em comparação ao preço do último contrato com o Ministério da Saúde celebrado em dezembro de 2022, que foi de R\$ 9.881,50 por frasco.

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

O presente documento é composto por:

- Informações sobre a doença;
- Informações sobre a tecnologia;
- Revisão sistemática de estudos comparando a beta-agalsidase com a alfa-galsidase;
- Avaliação econômica em saúde: estudo de custo-minimização;
- Avaliação do Impacto orçamentário;
- Revisão de posicionamento de outros órgãos ou agências de ATS;
- Discussão, com considerações adicionais;
- Materiais suplementares, incluindo revisão sistemática para efetividade da beta-agalsidase e revisão de revisões sistemáticas.

2. Descrição da doença de Fabry



2.1. Características gerais

A doença de Fabry (DF) se caracteriza por um erro congênito ligado ao cromossomo X a qual produz uma deficiência na enzima alfa-galactosidase A (α -GalA) que resulta no acúmulo lisossômico de globotriaosilceramida (GL-3 ou Gb3) em uma ampla variedade de células, levando a manifestações proteicas da doença.(2)

Considerada uma doença ultrarrara, suas manifestações clínicas são variáveis e incluem manifestações cardíacas, renais e neurológicas, além de manifestações mais específicas como angioqueratomas, depósito em córnea, hipohidrose, intolerância à mudança de temperatura, dentre outras. A apresentação típica, comumente associada ao fenótipo clássico e mais precoce da doença, ocorre em pacientes que sofrem de episódios de dor intensa, como a neuropatia periférica das mãos e pés, náusea e dor abdominal.(2) No entanto, o diagnóstico é frequentemente esquecido, ou confundido com outras enfermidades, devido principalmente ao amplo espectro de manifestações e inespecificidade dos sintomas.(2) Manifestações renais incluem proteinúria e insuficiência renal progressiva, que podem resultar em doença renal crônica terminal. Nos adultos, há envolvimento cardíaco, renal e cerebral progressivo (ataques isquêmicos transitórios e acidente vascular cerebral), que são as principais causas de morte associadas à doença de Fabry.(2, 4)

A ocorrência de insuficiência e falência renais, complicações cardiovasculares e acidente vascular cerebral em pacientes afetados pela doença de Fabry levam à morte prematura, ocasionando em redução importante na expectativa em indivíduos não tratados.(2, 4, 6-8)

A doença de Fabry abrange um amplo espectro de apresentação clínica, tipicamente classificada em dois tipos principais:(2, 7)

- Fenótipo clássico: mais grave, com sintomas ocorrendo nas primeiras décadas de vida. Os pacientes com fenótipo clássico da doença de Fabry

apresentam sintomas graves e generalizados que podem afetar vários órgãos, incluindo coração, rins, cérebro e sistema nervoso periférico. Os sintomas mais comuns incluem dor nas extremidades e manchas vermelhas (angioqueratoma) na pele.

- Fenótipo não clássico: os sintomas do fenótipo não clássico da doença de Fabry podem ser menos graves e menos generalizados do que no fenótipo clássico, normalmente acometem um sistema específico. A doença renal é menos comum no fenótipo não clássico da doença de Fabry e pode se desenvolver mais tardiamente na vida. O início dos sintomas é tardio, tipicamente presentes na terceira a sétima décadas de vida.

2.2. Epidemiologia

Relata-se a incidência de indivíduos hemizigotos para a DF como sendo 1 para cada 117.000 indivíduos (9-11), e a doença é vista em todos os grupos étnicos e raciais. (10) A prevalência da doença é estimada de 0,21 a 0,85 casos por 100.000 habitantes, em estudos realizados no Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia e Países Baixos. (12, 13)

No Brasil há poucos dados sobre a sua prevalência, um levantamento do Instituto Vidas Raras apontou para a existência de 853 casos diagnosticados no Brasil em 2017. (3) Além disso, o banco de dados Registry para doença de Fabry, aponta que dos 293 pacientes brasileiros incluídos no banco, 62,2% dos acometidos são mulheres, e 45,9% dos pacientes de ambos os sexos possuem o fenótipo clássico da doença. (14)

A prevalência da doença de Fabry provavelmente está subestimada, uma vez que: (10, 15)

- As manifestações da doença são inespecíficas;
- O diagnóstico geralmente não é considerado pelos médicos, dada a raridade da doença;
- O diagnóstico inicial é frequentemente feito erroneamente. Como exemplo, nos 366 pacientes europeus com doença de Fabry que participaram do *Fabry Outcome Survey*, o atraso médio para corrigir o diagnóstico após o início dos

sintomas foi estimado em 13,7 e 16,3 anos para homens e mulheres, respectivamente (15).

2.3. Apresentação clínica

Pacientes com doença de Fabry podem apresentar um espectro de manifestações clínicas, variando desde o fenótipo clássico grave em ambos os sexos até a doença assintomática em algumas mulheres, com diversas apresentações clínicas intermediárias. A idade de início dos sintomas é mais consistente nos hemizigotos masculinos do que nos heterozigotos femininos; aproximadamente 80% dos homens apresentam manifestações neurológicas na primeira década de vida, dermatológicas e renais na primeira ou segunda década e cardíacas na quarta ou quinta década de vida.(15) Homens com fenótipo não clássico podem apresentar sintomas ainda mais tarde na vida, diagnosticados com cardiomegalia (comumente cardiomiopatia hipertrófica) ou proteinúria.(4, 16, 17)

Sinais e sintomas gerais da doença de Fabry incluem:

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

coronariana, anormalidades da válvula aórtica e mitral e anormalidades de condução;

- Manifestações cerebrovasculares como ataques isquêmicos transitórios e acidente vascular cerebral.

2.4. Diagnóstico

Deve-se suspeitar da doença de Fabry em pacientes com histórico familiar da doença ou naqueles que apresentam manifestações clínicas ou anormalidades laboratoriais típicas da doença.(2, 4) O diagnóstico é normalmente confirmado por testes bioquímicos e/ou moleculares. A avaliação inicial deve incluir:

- história médica pregressa e revisão dos sistemas e órgãos comumente acometidos na doença de Fabry;
- história familiar detalhada;
- exame físico cuidadoso;
- exames bioquímicos, laboratoriais e de imagem complementares para avaliação da função renal, cardíaca e cerebrovascular.

O diagnóstico molecular é realizado através de busca por mutações específicas no gene galactosidase A (*GLA*), que codifica a enzima α GAL-A. Em indivíduos do sexo masculino pode-se também realizar o diagnóstico através da medida de atividade da enzima α GAL-A em plasma ou leucócitos a partir do sangue periférico ou cultura de fibroblastos. Na maior parte das vezes, indivíduos do sexo masculino com fenótipo clássico da doença de Fabry não têm atividade residual da enzima (0%) ou a têm atividade muito baixa (inferior a 1% dos valores normais). Enquanto, pacientes com o fenótipo não clássico costumam ter atividade enzimática residual entre 1% até 30%.(2, 4) Casos suspeitos com atividade superior a 3% dos valores normais deverão ter seu diagnóstico confirmado por análise molecular.(18) Em mulheres, como o espectro da atividade da enzima α GAL-A é bastante heterogêneo (variando de muito baixo até mesmo a níveis normais), é recomendado que se proceda diretamente com a análise de

mutações.(18) Os testes acima estão disponíveis no SUS, sendo recomendados no PCDT vigente.(18)

A dosagem de Liso-Gb3 vem recebendo destaque, em especial em função de suas propriedades prognósticas. O Liso-Gb3 é um metabólito do substrato acumulado Gb3, e é um dos principais biomarcadores da progressão da doença de Fabry, intimamente ligado à fisiopatologia da doença de Fabry.(19, 20) Esse biomarcador, pode auxiliar na jornada diagnóstica desses pacientes, especialmente para os casos em que são identificadas variantes genéticas de significado incerto, e até mesmo para auxiliar no monitoramento de mulheres e crianças.(19)

A doença de Fabry é frequentemente diagnosticada incorretamente, dada a sua ampla variedade de manifestações clínicas inespecíficas e a relativa raridade. O diagnóstico diferencial geralmente envolve a investigação de outras condições como: condições reumatológicas, incluindo dermatomiosite ou febre reumática; doença neuropsicológica; eritromelalgia; telangiectasia hemorrágica hereditária; doença de Meniere; esclerose múltipla; colón irritado; cardiomiopatia hipertrófica idiopática; insuficiência renal de etiologia desconhecida.(21-24)

2.5. Tratamento medicamentoso específico

Estão disponíveis no Brasil duas formulações infusionais de TRE da α -GalA humana recombinante a cada duas semanas: alfa-galsidase (Replagal®), recomendada na dose de 0,2 mg/kg; e a beta-galsidase (Fabrazyme®), recomendada na dose de 1 mg/kg (25-28). Antes da disponibilidade das terapias de reposição enzimática, o manejo da doença de Fabry era limitado ao tratamento dos sintomas da doença, incluindo tratamentos não específicos para dor, doença renal e complicações cardíacas. Embora essas opções possam manejar os desfechos da doença, elas não atuam na deficiência enzimática que promove o início e progressão da doença de Fabry. A fundamentação da TRE consiste em restabelecer um nível de atividade enzimática suficiente para eliminar o substrato acumulado nos tecidos dos órgãos, prevenindo, estabilizando ou

revertendo, assim, o declínio progressivo da função destes órgãos antes de ocorrerem lesões irreversíveis.(4, 18)

Para os pacientes com doença de Fabry, os principais objetivos terapêuticos da TRE são a redução dos sintomas e a prevenção de complicações tardias, como insuficiência renal, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral. Em pacientes jovens, o objetivo da TRE é prevenir o aparecimento dos sinais e sintomas clínicos da doença. Em pacientes mais velhos com doença mais avançada, o objetivo é estabilizar a progressão, reverter anormalidades patológicas subjacentes e melhorar a disfunção dos órgãos.(12, 17)

As diretrizes de tratamento para pacientes com doença de Fabry recomendam uma abordagem multidisciplinar para o manejo da doença: uso da TRE em conjunto com medicamentos adjuvantes para tratar os sintomas e intervenções preventivas, com um acompanhamento abrangente por médicos especialistas, neurologistas, psiquiatras, cardiologista e nefrologista com experiência nesta condição rara. As diretrizes recomendam que o início da terapia de reposição enzimática seja precoce o suficiente para evitar complicações graves e irreversíveis em homens e mulheres.(14, 29, 30)

As diretrizes da sociedade Brasileira de Nefrologia recomendam o tratamento com TRE de pacientes sintomáticos, e pacientes assintomáticos com evidência bioquímica ou histológica de acometimento renal.(29)

Importante salientar que as diretrizes são consistentes na recomendação de tratar pacientes com fenótipo clássico, sendo esses os pacientes priorizados pelas recomendações. Os pacientes com fenótipo não clássico podem também se beneficiar da terapia, geralmente sendo recomendado para pacientes sintomáticos ou com evidência de alteração na função renal.

Em relação à TRE de preferência, apesar da alfa-galactosidase e da beta-galactosidase historicamente serem recomendadas em mesma linha terapêutica, a diretriz holandesa e o Canadian Fabry Disease Initiative colocam a beta-galactosidase como escolha preferencial por potencial maior efetividade terapêutica, especialmente em pacientes com fenótipo clássico.(31, 32) Essas diferenças em relação a desfechos clínicos podem

estar relacionadas às diferentes doses entre os medicamentos; a atual dose recomendada de alfa-galactosidase de 0,2mg/kg pode não possuir a equivalência clínico-farmacológica obtida com 1mg/kg de beta-galactosidase, conforme observado tanto em evidência empírica (tendência a benefício e resultados significativamente melhores em alguns estudos), quanto na sua fisiopatologia (por exemplo, níveis de Liso-Gb3).(19, 33-35)

2.6. Tratamento de suporte

Pacientes com doença de Fabry possuem alto risco de insuficiência renal progressiva. Além da terapia específica, os pacientes hipertensos devem receber inibidor do sistema renina-angiotensina (ARA), inibidor da enzima de conversão da angiotensina (iECA) ou bloqueador do receptor da angiotensina (BRA). (36) Além disso, os pacientes devem receber tratamento padrão para complicações da doença renal crônica e, quando necessário, diálise e/ou transplante.(29)

Pacientes com manifestações cardíacas devem receber terapias padrão para doenças cardíacas, incluindo medicação antianginal para angina, terapia antiarrítmica padrão (incluindo implantação preventiva de cardioversores-desfibriladores em alguns pacientes com cardiomiopatia avançada) e terapia direcionada para insuficiência cardíaca.(4)

Pacientes com doença de Fabry com dor neuropática crônica podem se beneficiar do tratamento com gabapentina ou outros anticonvulsivantes, embora os dados para sua eficácia sejam escassos. Narcóticos devem ser evitados, se possível. Além disso, os anti-inflamatórios não esteroides devem ser evitados, pois tendem a ser ineficazes e podem levar à toxicidade renal.(4)

Os pacientes com doença de Fabry podem necessitar de tratamento para outras manifestações clínicas, incluindo sintomas gastrointestinais, linfedema dos membros inferiores, depressão, telangiectasias e angioqueratomas, disfunção erétil e perda auditiva.(4)

2.7. Carga da doença

A doença de Fabry possui importante carga para pacientes e cuidadores, seja do ponto de vista físico, mental, social ou econômico.

A prevalência de depressão nos pacientes com doença de Fabry variou de 16 a 62% em estudos epidemiológicos.(30, 37) Além disso, a qualidade de vida é bastante impactada nesses pacientes, em especial devido a sintomas como fadiga e dor crônica. Apesar da mortalidade ser devida em especial a complicações renais e cardiovasculares, sintomas constitucionais impactam de forma relevante a qualidade de vida e as atividades de vida diária.(38-41)

Em relação aos custos, a evolução da doença leva a gastos importantes para os pacientes e para o sistema, como decorrente de hospitalizações e do tratamento de complicações como insuficiência renal (levando muitas vezes à diálise e à necessidade de transplante), acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, com muitos pacientes necessitando de serviços de reabilitação e cuidados de longa duração, assistência domiciliar e outros custos diretos para o sistema de saúde.(42) Além disso, a evolução da doença resulta em custos indiretos substanciais, como perda de produtividade para o paciente e o cuidador.

3. Descrição da tecnologia – Beta-agalsidase



3.1. Características da tecnologia avaliada

Condição: Doença de Fabry

Princípio ativo: Beta-agalsidase

Nome comercial: Fabrazyme®

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

Detentor do registro: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Fabricante: Genzyme Ireland Ltd

Indicação aprovada na Anvisa: Beta-agalsidase é indicado no tratamento de longo prazo da reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado da doença de Fabry. Uso adulto e pediátrico acima de 8 anos.

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

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

3.2. Indicação proposta para incorporação

A solicitação de incorporação é para o tratamento de pacientes com fenótipo clássico da doença de Fabry, a partir de 8 anos, uma vez que essa é a indicação de bula recomendada para beta-agalsidase, tendo como base a idade da população pediátrica dos estudos clínicos avaliados.

3.3. Alternativas disponíveis no SUS

O SUS oferece adequado tratamento de suporte para as complicações da doença de Fabry, como, por exemplo, acompanhamento especializado, reabilitação e tratamento de complicações renais e cardiovasculares. Testes diagnósticos também estão disponíveis no SUS.(18)

Adicionalmente, em relação à terapia específica com reposição enzimática, houve incorporação da alfa-galactosidase em abril de 2023, contudo a mesma ainda não consta em Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica.(5, 18)

3.4. Preço proposto para incorporação

O preço proposto para incorporação no SUS é de R\$ 5.775,00, correspondendo a um desconto de 41,6% frente ao último contrato firmado com o Ministério da Saúde, e de 52,3% frente ao PMVG 18%.

Tabela 1: Preços de referência e preço proposto para incorporação.

Apresentação	Preço proposto para a incorporação ^(a)	Preço praticado em compras públicas^(b)	Preço máximo de venda ao governo (PMVG 18%)^(c)
Fabrazyme® 35 mg pó liofilizado para solução injetável - frasco-ampola	R\$ 5.775,00	R\$ 9.881,50	R\$ 12.783,30

^a Preço sem imposto, por modalidade de importação direta.

^b Contrato DLOG/SE/MS número 347/2022, de 12 de dezembro de 2022. Incide ICMS de 18%.

^c CMED – 12 de abril de 2023

Fonte: Elaboração própria

Para a incorporação do medicamento, princípio ativo beta-agalsidase, o preço ofertado é de R\$ 5.775,00 considerando que a compra e venda será realizada de forma direta, pela União Federal, da produtora estrangeira do medicamento. Referido valor é inferior aos recentes preços contratados e representa um desconto comercial de 54,8% quando comparado ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%), definido pela

CMED em abril de 2023, e um desconto de 41,6% quando comparado ao último contrato firmado entre a Sanofi e este Ministério (contrato 347/2022).

4. Evidências sobre a efetividade da beta-agalsidase

4.1. *Objetivo*

O objetivo é apresentar, utilizando metodologia de revisão sistemática da literatura, revisão dos dados publicados de eficácia, efetividade, imunogenicidade e segurança da beta-agalsidase no tratamento de pacientes com doença de Fabry com fenótipo clássico.

4.2. *Visão geral do processo*

Para o presente dossiê, elaboramos revisão sistemática da literatura para responder à seguinte questão de pesquisa: **“Qual é a efetividade da beta-agalsidase, em comparação à alfafalsidase, no tratamento de pacientes com o fenótipo clássico da doença de Fabry?”**. Essa revisão sistemática está apresentada na seção 5 do presente documento.

Como evidência complementar, são apresentadas em apêndices outras duas revisões sistemáticas. O apêndice 1 traz uma revisão de estudos de eficácia e segurança da beta-agalsidase em comparação ao placebo ou ausência de tratamento, além de dados de comparação a alfafalsidase através de estudos com *switch* terapêutico. Essa revisão é uma atualização de revisão sistemática realizada em 2019. No Apêndice 2 é apresentada a revisão original (com inclusão de estudos até 2019).

No Apêndice 3 é apresentada uma revisão de revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e segurança do uso de beta-agalsidase para o tratamento de pacientes com doença de Fabry.

A lista desses documentos está sumarizada na Tabela 2.

Tabela 2: Lista de documentos relacionados à evidência da efetividade da beta-agalsidase.

Local	Documento
Seção 5	Revisão sistemática comparando a efetividade da beta-agalsidase com a alfavagalsidase.
Apêndice 1	Revisão sistemática da beta-agalsidase em comparação ao placebo ou ausência de tratamento, atualizada a partir de revisão sistemática datada de 2019.
Apêndice 2	Revisão sistemática que serviu para atualização do documento contido no Apêndice 1
Apêndice 3	Revisão sistemática de revisões sistemáticas avaliando a efetividade da beta-agalsidase no tratamento da doença de Fabry
Apêndice 4	Lista de referências não selecionadas na revisão sistemática comparando a efetividade da beta-agalsidase com a alfavagalsidase.
Apêndice 5	Bula Anvisa da beta-agalsidase (Fabrazyme®)

Fonte: Elaboração própria

Os apêndices 1 a 5, devido tamanho máximo de upload no formulário de demanda externa (3MB), não foram incluídos ao presente dossiê, mas sim, enviados por e-mail à Conitec no dia 14 de abril de 2023.

5. Evidências sobre a beta-agalsidase em comparação a alfa-galsidase



5.1. Metodologia

5.1.1. Questão de pesquisa

A questão de pesquisa desta revisão sistemática, estruturada no formato PICO (população, intervenção, comparador e desfecho), é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3: Questão de pesquisa estruturada no formato PICO da revisão sistemática de beta-agalsidase vs alfa-galsidase.

P (população)	Pacientes com doença de Fabry, de qualquer gênero e idade, com fenótipo clássico.
I (intervenção)	Beta-agalsidase (Fabrazyme®)
C (comparador)	Alfa-galsidase (Replagal®)
O (desfecho)	Desfechos de eficácia: • Mortalidade • Desfechos renais: taxa de filtração glomerular (TFG), proteinúria, relação de proteína / creatinina urinária (RPC), nível sérico de creatinina, diálise, doença renal em estágio terminal, transplante renal); • Desfechos cardiovasculares: hipertrofia do ventrículo esquerdo, massa ventricular do ventrículo esquerdo (MVVE), índice de massa ventricular esquerda (IMVE), espessura diastólica da parede posterior, espessura do septo ventricular, arritmia sintomática, angina, infarto do miocárdio (IM), uso de dispositivos cardiovasculares; • Desfechos cerebrovasculares: acidente vascular cerebral (AVC), ataque isquêmico transitório (AIT), lesões da substância branca; • Severidade da doença (avaliada pelo Disease Severity Scoring System - DS3 e Mainz Severity Score Index - MSSI); • Qualidade de vida; • Dor; Desfechos de segurança: • Eventos adversos • Desenvolvimento de anticorpos
T (tipo de estudo)	Ensaios clínicos (controlados ou não); estudos observacionais, exceto séries de casos.

Fonte: elaboração própria.

5.1.2. Critérios de Elegibilidade

A elegibilidade dos estudos foi realizada conforme as definições da PICO, apresentados na Tabela 3. Foram selecionados somente artigos completos (resumos de congresso foram excluídos), publicados na língua inglesa, a partir de 2000.

Estudos com troca terapêutica (*switch*) foram incluídos. Foram selecionados estudos com a população de interesse especificada, mas também os que se referiam a população com fenótipo misto, indefinido, incerto ou não especificado, a fim de resgatar todas as publicações que incluíram a população de interesse.

5.1.3. Busca nas bases de dados

A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: *Medline* (via *Pubmed*), *Embase*, *Cochrane CENTRAL* sendo realizada em 30 de janeiro de 2023.

As estratégias de busca estão descritas na Tabela 4. Não foram aplicadas restrições de delineamento do estudo, data ou formato de publicação.

Tabela 4: Estratégia de busca da revisão sistemática de beta-agalsidase vs alfa-galsidase.

Identificador	Estratégia	Hits
MEDLINE (Ovid)		
#1 Doença de Fabry	"Fabry Disease"[Mesh] OR "Fabry Disease" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency Disease" OR "alpha Galactosidase A Deficiency Disease" OR "Anderson-Fabry Disease" OR "Anderson Fabry Disease" OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum" OR "Angiokeratoma Diffuse" OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency" OR "Deficiency, Ceramide Trihexosidase" OR "Fabry's Disease" OR "GLA Deficiency" OR "Deficiency, GLA" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis" OR "Lipidosis, Hereditary Dystopic" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency" OR "Deficiency, alpha-Galactosidase A" OR "alpha Galactosidase A Deficiency" OR "Angiokeratoma, Diffuse" OR "Diffuse Angiokeratoma"	5.656
#2 Beta-agalsidase	agalsidase beta [Supplementary Concept] OR agalsidase beta OR Fabrazyme	371
#3 Alfa-galsidase	agalsidase alfa [Supplementary Concept] OR agalsidase alfa OR "recombinant alpha-galactosidase A" OR Replagal	268
#4 combinação	#1 AND #2 AND #3	115
Embase		

#1 Doença de Fabry	('fabry disease'/exp OR 'alpha galactosidase deficiency syndrome'/exp OR 'alpha galactosidase deficiency syndrome' OR 'angiokeratoma corporis diffusum'/exp OR 'angiokeratoma corporis diffusum' OR 'angiokeratoma corporis diffusum universale'/exp OR 'angiokeratoma corporis diffusum universale' OR 'angiokeratoma diffusum'/exp OR 'angiokeratoma diffusum' OR 'angiokeratoma diffusum corporis'/exp OR 'angiokeratoma diffusum corporis' OR 'ceramide trihexosidosis'/exp OR 'ceramide trihexosidosis' OR 'diffuse angiokeratoma'/exp OR 'diffuse angiokeratoma' OR 'fabry anderson disease'/exp OR 'fabry anderson disease' OR 'fabry dyslipidosis'/exp OR 'fabry dyslipidosis' OR 'fabry nephropathy'/exp OR 'fabry nephropathy' OR 'fabry syndrome'/exp OR 'fabry syndrome' OR 'fabry's disease'/exp OR 'fabry's disease' OR 'glycosphingolipid lipidosis'/exp OR 'glycosphingolipid lipidosis' OR 'glycosphingolipidosis'/exp OR 'glycosphingolipidosis' OR 'glycosphingolipoidosis'/exp OR 'glycosphingolipoidosis' OR 'hereditary dystopic lipidosis'/exp OR 'hereditary dystopic lipidosis' OR 'mckusick 30150'/exp OR 'mckusick 30150')	9.330
#2 Beta-agalsidase	('agalsidase beta'/exp OR 'fabagal' OR 'fabrazyme' OR 'isu 303' OR 'isu303' OR 'jr 051' OR 'jr051')	1.282
#3 Alfagalsidase	('agalsidase alfa'/exp OR 'agalsidase alpha' OR 'drx 005b' OR 'drx005b' OR 'replagal' OR 'smp 536' OR 'smp536')	1.106
#4 Combinação	#1 AND #2 AND #3	653
#5 Tipo de estudo	#4 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'chapter'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	559
Cochrane (Ovid)		
#1 Doença de Fabry	MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees	78
#2 Doença de Fabry	"Deficiency, alpha-Galactosidase A" OR "Anderson-Fabry Disease" OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency" OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum" OR "alpha Galactosidase A Deficiency Disease" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency Disease" OR "Deficiency, GLA" OR "Diffuse Angiokeratoma" OR "GLA Deficiency" OR "Angiokeratoma Diffuse" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis" OR "Lipidosis, Hereditary Dystopic" OR "alpha Galactosidase A Deficiency" OR "Deficiency, Ceramide Trihexosidase" OR "Anderson Fabry Disease" OR "Angiokeratoma, Diffuse" OR "Fabry's Disease"	249
#3 Doença de Fabry	#1 OR #2	249
#4 Beta-agalsidase	fabrazyme OR "agalsidase beta"	65
#5 Alfagalsidase	"agalsidase alfa" OR "agalsidase alpha" OR replagal	51
#6 Combinação	#3 AND #4 AND #5	27
LILACS		

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

Fonte: Elaboração própria

5.1.4. Seleção de estudos e extração de dados

Os artigos identificados através da busca nas bases de dados foram, primeiramente, avaliados através de leitura de títulos e resumos. Artigos potencialmente relevantes foram selecionados para análise detalhada no formato de texto completo. Aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão. O processo de seleção de estudos foi realizado por dois revisores, trabalhando independentemente. Caso houvesse necessidade, era procedido com discussão com um terceiro revisor.

Artigos complementares sobre um mesmo estudo tiveram seus dados extraídos, desde que apresentando dados complementares, contudo foram sempre considerados como pertencentes a um mesmo estudo.

O processo de identificação e de seleção de estudos foram apresentados de acordo com o fluxograma sugerido pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*.

Sobre a extração de dados, na revisão original foi procedido de forma independente por dois revisores, com a discussão com um terceiro revisor caso fosse necessário. Digno de nota, foram extraídos dados do texto e tabelas, não sendo obtido dados a partir de gráficos e figuras. Os estudos incluídos foram descritos de maneira narrativa de acordo com os desfechos avaliados, seguindo a mesma estrutura de dados tabulada na revisão original.

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

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi realizada utilizando a ferramenta de risco de viés da *Cochrane RoB 2.0*.⁽⁴³⁾ Os demais estudos observacionais foram avaliados utilizando a ferramenta *Newcastle Ottawa Scale* (NOS). A avaliação do risco de viés na atualização foi realizada por um revisor, sendo conferido por um segundo revisor, com um terceiro revisor sendo consultado em casos de discrepância.

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada de acordo com a metodologia GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

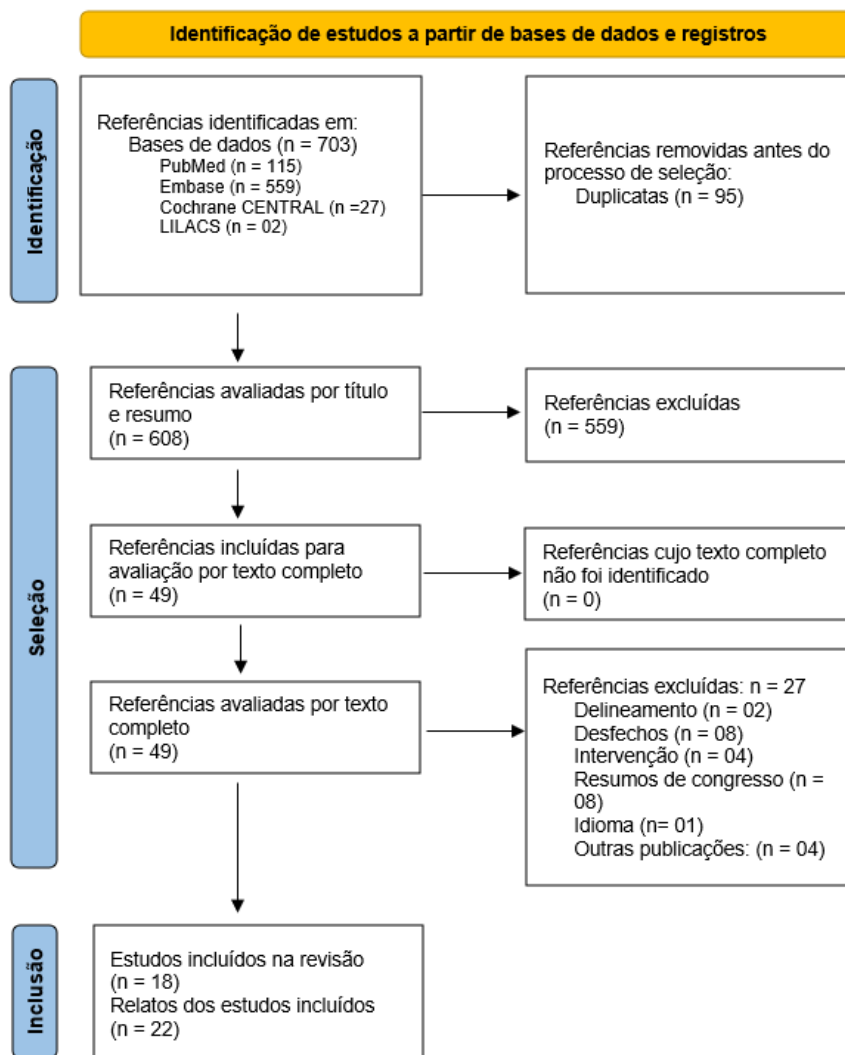
5.2. Resultados

5.2.1. Seleção de estudos

A busca desta revisão sistemática foi realizada em 30 de janeiro de 2023, sendo identificadas 703 referências, com 49 publicações avaliadas no formato integral, resultando em 22 artigos incluídos. As publicações excluídas estão apresentadas no Apêndice 4.

O fluxograma de seleção de estudos está apresentado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma de seleção da revisão sistemática de beta-agalsidase *versus* alfafalsidase.



Fonte: elaboração própria.

5.2.2. Características dos estudos incluídos

O total de artigos originais incluídos foi 22 (n = 1617), perfazendo 18 estudos. Entre os estudos avaliados, apenas um estudo consistia em ensaio clínico randomizado, o qual avaliou dose 80% menor da indicação atual de beta-agalsidase.(34) Assim, o corpo da evidência corresponde em especial a 17 estudos não randomizados. As características gerais dos estudos estão resumidas na Tabela 5.

Tabela 5: Características dos estudos incluídos.

Autor, ano	Delineamento	n	Adultos ou crianças	Sexo masculino n (%)	Fenótipo	Regime terapêutico	Comentários
Vedder, 2008 (44)	Coorte retrospectiva	52	Adultos	10 (48)	Clássico, início tardio (não-clássico), e incerto	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	--
				8 (62)		Fabrazyme 0.2 mg/kg/14d	
				10 (56)		Replagal 0.2 mg/kg/14d	
Van Breemen, 2011 (45)	Coorte retrospectiva	43	Adultos	22 (51)	Fenótipo clássico	Fabrazyme 1,0 mg/kg/14d	Incluiu pacientes de Vedder 2008
						Fabrazyme 0,2 mg/kg/14d	
						Replagal 0,2 mg/kg/14d	
Effraimidis, 2021 (46)	Coorte retrospectiva	75	Adultos	0	--	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	--
				0		Replagal 0.2 mg/kg/14d	
Tsuboi, 2012 (47)	Coorte prospectiva e retrospectiva	11	Adultos	4 (36)	Clássico e início tardio (não-clássico)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	--
						Replagal 0.2 mg/kg/14d	
Ripeau, 2017 (48)	Coorte retrospectiva	33	Adultos e pediátrico	23 (70)	Incerto	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	--
						Replagal 0.2 mg/kg/14d	
Lenders, 2022 (49)	Coorte retrospectiva	250	Adultos	200 (80)	Não especificado	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	As informações sobre características do tratamento eram conhecidas para 44 pacientes (19 pacientes tratados com Replagal, 25 pacientes tratados com Fabrazyme). Sete pacientes fizeram <i>switch</i> de alfa para beta.
						Replagal 0.2 mg/kg/14d	
Nowak, 2022 (35)	Coorte prospectiva	14	Adultos	9 (64)	Clássico	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	--
						Replagal 0.2 mg/kg/14d	
Lenders, 2019 (FASTEX) (50)	Coorte prospectiva	62	Adultos	22 (61)	Clássico e início tardio (não-clássico)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	--
				12 (54)		Replagal 0.2 mg/kg/14d	

van der Veen, 2019 (51)	Coorte retrospectiva	39	Adultos	15 (100)	Clássico	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	15 pacientes tratados somente com Fabrazyme, 6 somente com Replagal, 18 <i>switch</i>
				6 (100)		Replagal 0.2 mg/kg/14d	
Vedder, 2007 (34)	Ensaio clínico randomizado	34	Adultos	9 (56)	Incerto	Fabrazyme 0.2 or 1.0 mg/kg/14d	--
				9 (50)		Replagal 0.2 mg/kg/14d	
Goker-Alpan, 2016 (INFORM) (52)	Estudo de fase IV	15	Adultos e pediátrico	15 (100)	Clássico e início tardio (não-clássico)	Switch: Replagal 0.2 mg/kg/14d, Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Somente 02 pacientes com fenótipo não-clássico
Sirrs, 2014 (53)	Coorte prospectiva	92	Adultos	37 (40)	Clássico	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	--
						Replagal 0.2 mg/kg/14d	
Arends, 2018 (54)	Coorte prospectiva	387	Adultos	78 (56)	Clássico e início tardio (não-clássico)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	--
				116 (47)		Replagal 0.2 mg/kg/14d	
Rombach, 2012 (42)	Coorte retrospectiva	59	Adultos	29 (49)	Clássico	Fabrazyme 0.2 mg/kg/14d	Inclui alguns pacientes de Vedder et al, 2007
						Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	
						Replagal 0.2 mg/kg/14d	
Lenders, 2018 (55)	Coorte retrospectiva	26	Adultos	15 (100)	Clássico	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	--
				11 (100)		Replagal 0.2 mg/kg/14d	
Lin, 2014 (56)	Coorte retrospectiva	9	Adultos e pediátrico	9 (100)	Clássico e início tardio (não-clássico)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Pacientes receberam Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d inicialmente e então trocaram para Replagal 0.2 mg/kg/14d por pelo menos 12 meses
						Replagal 0.2 mg/kg/14d	
Pisani, 2013 (57)	Coorte prospectiva e retrospectiva	10	Adultos	7 (70)	Clássico	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Pacientes receberam Fabrazyme por no mínimo de 48 meses e trocaram para Replagal (tratamento por no mínimo de 20 meses).
						Replagal 0.2 mg/kg/14d	
Lenders, 2021(33)	Coorte prospectiva	89	Adultos	8 (73)	Clássico e início tardio (não-clássico)	Grupo dose regular: Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Atualização de dados de Weidemann 2014, Lenders 2016 e Kramer 2018
				16 (52)		Grupo de <i>re-switch</i> : Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d - Fabrazyme 0.3 mg/kg/14d ou Replagal 0.2 mg/kg/14d - Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	

				12 (70)		Grupo de <i>switch</i> : Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d - Replagal 0.2 mg/kg/14d	
Weidemann, 2014 (58)	Coorte prospectiva	105	Adultos	26 (68)	Clássico e início tardio (não-clássico)	Grupo dose regular: Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Somente 02 pacientes com fenótipo não-clássico.
				19 (64)		Grupo de redução de dose: Fabrazyme 0.3 ou 0.5 mg/kg/14d	
				17 (45)		Grupo de <i>switch</i> : Replagal 0.2 mg/kg/14d	
Kramer, 2018 (59)	Coorte prospectiva	112	Adultos	29 (78)	Clássico (n=106); início tardio (não-clássico) (n=6)	Regular-dose group: Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Estudo de acompanhamento de quatro anos de Widemann 2014 e Lenders 2016.
				21 (57)		Grupo de re- <i>switch</i> : Replagal 0.2 mg/kg/14d, Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	
				19 (50)		Grupo de <i>switch</i> : Fabrazyme 0.3 ou 0.5 mg/kg/14d, Replagal 0.2 mg/kg/14d	
Tsuboi, 2014 (60)	Coorte prospectiva e retrospectiva	11	Adultos	4 (36)	Clássico e início tardio (não-clássico)	Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Acompanhamento de 3 anos de Tsuboi 2012
Lenders, 2016 (61)	Coorte prospectiva	89	Adultos	21 (88)	Clássico e início tardio (não-clássico)	Grupo dose regular: Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d	Acompanhamento de dois anos de Weidemann e colaboradores (2014)
				15 (54)		Grupo dose-redução- <i>switch</i> : Fabrazyme 0.3 ou 0.5 mg/kg/14d, Replagal 0.2 mg/kg/14d	
				20 (54)		Grupo <i>switch</i> Fabrazyme 1.0 mg/kg/14d, Replagal 0.2 mg/kg/14d	

Fonte: Elaboração própria

Um aspecto relevante é que a comparação entre alfafalsidase e beta-agalsidase se deu principalmente através de estudos de switch terapêutico, em especial em um contexto de problema de escassez de medicamento. Em 2009, a Genzyme Corporation (adquirida em 2011 pela Sanofi), descobriu uma contaminação em sua planta de produção em Allston Landing, Massachusetts, que resultou em uma escassez de produtos de terapia de reposição enzimática para pacientes com doenças lisossômicas de depósito. Esta escassez afetou pacientes em todo o mundo e durou vários meses. A Genzyme trabalhou rapidamente para resolver o problema e implementar medidas de segurança para evitar futuras interrupções na produção de seus produtos.

Essa escassez de beta-agalsidase, como consequência, também gerou estudos e pesquisas sobre o switch em pacientes com doenças lisossômicas de armazenamento. A terapia de switch envolve a mudança de um medicamento para um medicamento semelhante (geralmente de outra empresa), com o objetivo de garantir que os pacientes recebam um tratamento contínuo e adequado, mesmo durante uma escassez de medicamentos. A escassez de terapia de reposição enzimática da Genzyme levou muitos pacientes a mudar para a alfafalsidase, gerando corpo relevante de evidência de mundo real.

É importante salientar que esses estudos de *switch* terapêutico possuem limitações importantes, em especial relacionados a confundidores; contudo são fonte relevante de evidência de mundo real nas doenças lisossômicas.

5.2.3. Sumário de resultados de efetividade

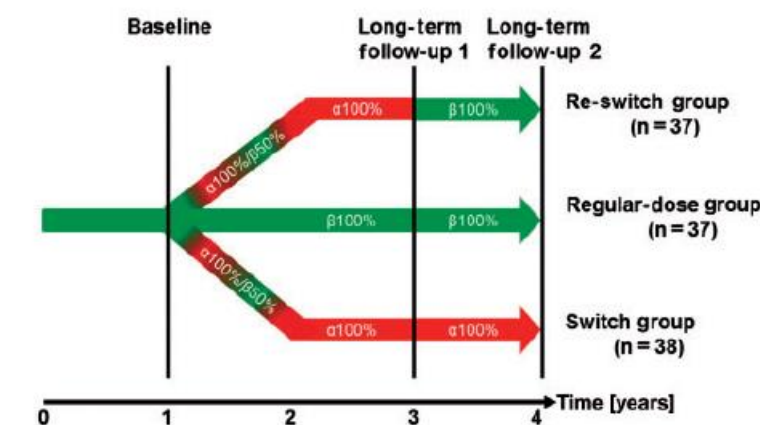
5.2.3.1. Desfechos renais

Em relação aos desfechos renais, estudos mostram que a taxa de filtração glomerular (TFG), permaneceu relativamente estável em pacientes tratados com beta-agalsidase durante todo o período de acompanhamento. O que foi verificado em um período de acompanhamento de um a seis anos. (33, 58, 59, 61), em especial para pacientes com fenótipo clássico da doença.(62)

Os estudos, em geral, mostram efeitos que vão em linha com similaridade de eficácia, ou benefício para a beta-agalsidase. Assim, entende-se que os medicamentos possuem efetividade semelhante, podendo, inclusive haver certo benefício para a beta-agalsidase, apesar que as limitações de desenho de estudo e de tamanho amostral não permitam conclusões mais assertivas.

O estudo de Kramer e colaboradores (2018), com acompanhamento de 4 anos, indica que nos pacientes com dose regular de beta-agalsidase, a TFGe permaneceu estável até o segundo acompanhamento, já os pacientes que passaram por *switch* de beta-agalsidase para alfafalsidase, e os pacientes do grupo *re-switch* (que recebeu inicialmente beta-agalsidase, passou para alfafalsidase e voltou a receber beta-agalsidase) tiveram diminuição progressiva na TFGe, estatisticamente significativa, embora o segundo grupo tenha apresentado diminuição mais atenuada comparado com o grupo *switch*. (59)

Figura 2: Grupos de tratamento conforme o estudo de Kramer et al., 2018.

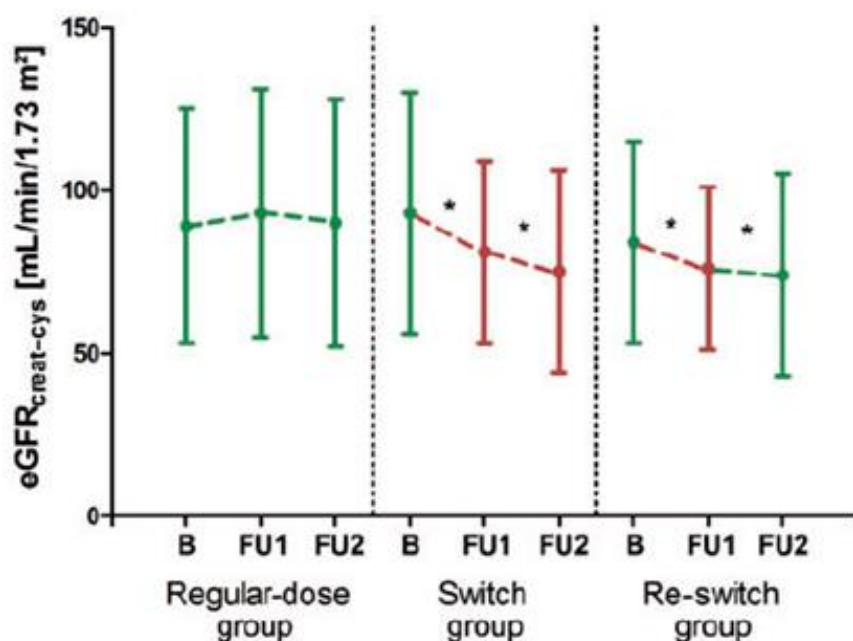


As setas verdes correspondem ao tratamento com beta-agalsidase e setas vermelhas à alfafalsidase.
Fonte: adaptada de Kramer et al., 2018 (59)

O grupo *switch* apresentou perda de 6.0 ± 5.1 mL/min/1.73 m² na TFGe entre o período basal e primeiro acompanhamento ($p = 0,012$), comparável a perda do grupo *re-switch*, que foi de 5.8 ± 8.9 mL/min/1.73 m² ($p < 0,001$), no mesmo período. (59) Entre o primeiro e segundo acompanhamento, o grupo *switch* apresentou redução anual da TFG de 4.6 ± 9.1 mL/min/1.73 m² ($p < 0,05$), enquanto no grupo *re-switch* a diminuição foi de $2,2 \pm 4,4$ mL/min/1.73 m² ($p < 0,05$). A diminuição de TFG no grupo *re-switch* foi menor que no

grupo *switch* ($p < 0,05$), e não teve diferença significativa com o grupo de dose regular de beta-agalsidase. (59)

Figura 3: Variação na taxa de filtração glomerular de acordo com switch terapêutico, conforme estudo de Kramer e colaboradores.



B: Linha de base. FU: Seguimento (1 e 2).

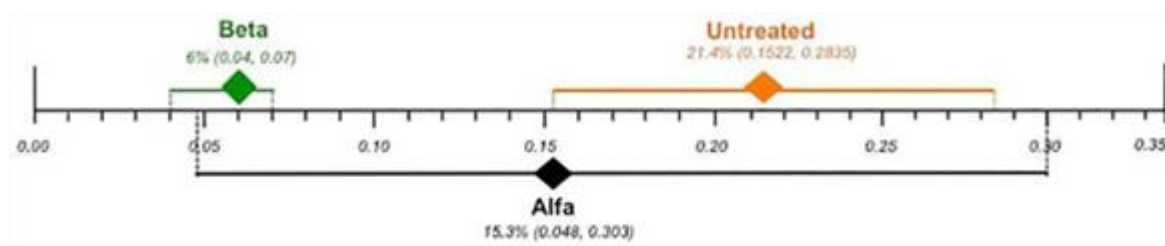
As barras verdes correspondem ao tratamento com beta-agalsidase e as vermelhas com alfagalsidase. Assim, o grupo regular utilizou apenas beta-agalsidase, o grupo switch possuiu teve seu seguimento avaliado em uso de alfagalsidase, enquanto o grupo re-switch teve o uso da alfagalsidase entre B e FU1, passando então a utilizar novamente beta-agalsidase

Fonte: Kramer 2018. (59)

Resultados semelhantes foram verificados em período de acompanhamento mais longo (cerca de 80 meses), por Lenders e colaboradores (2021). A variação da TFGe por ano, entre o primeiro e segundo acompanhamento, foi de -3.3 ± 4.2 mL/min/1.73 m² ($p < 0,01$) no grupo *switch*, e de -2.7 ± 2.8 mL/min/1.73 m² ($p < 0,05$) no grupo *re-switch*. (33)

Em uma metanálise, foi verificada incidência de eventos renais de 15,3% (IC 95% 4,8 a 30,3) entre pacientes tratados com alfagalsidase, e de 6% (IC 95% 4 a 7) em pacientes tratados com beta-agalsidase.(63) Não foi verificada diferença estatística entre os dois tratamentos, contudo, apenas beta-agalsidase obteve significância estatística quando comparada a ausência de tratamento (Figura 4).

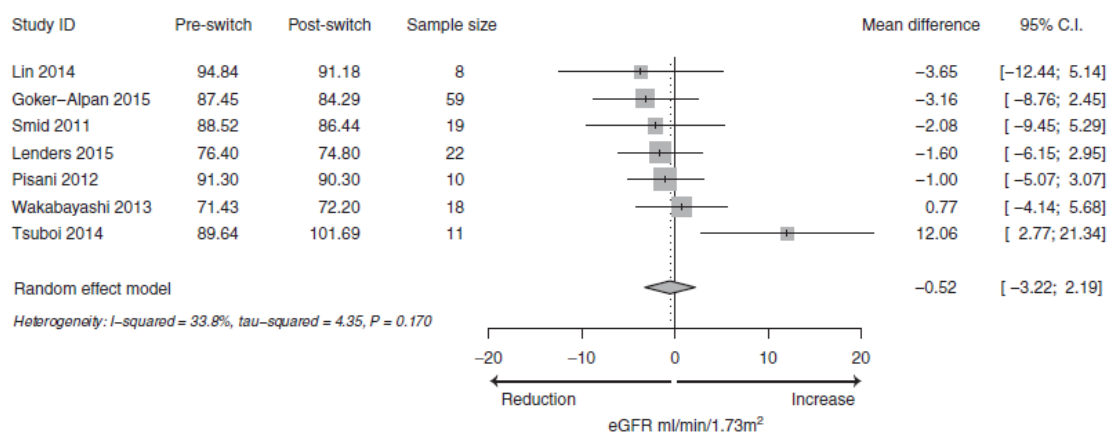
Figura 4: Complicações renais, de acordo com metanálise de El Dib e colaboradores.



Fonte: El Dib 2017(63)

Outra metanálise que comparou o tratamento de beta-agalsidase e alfaagalsidase em estudos com pacientes que passaram por *switch* destas medicações, no desfecho de TFGe. Foi demonstrado não haver alteração estatisticamente significativa após a troca de beta-agalsidase para alfaagalsidase (parcialmente explicado pelo efeito de *outlier* do estudo Tsuboi *et al* 2014), apesar de um maior número de estudos apresentar estimativa ponto a favor da beta-agalsidase e haver uma queda maior na TFGe nesse grupo (DM -0,52; IC 95% -3,22 a 2,19; Figura 5).(64)

Figura 5: Metanálise de taxa de filtração glomerular, de acordo com a metanálise de Pisani et al., 2016.



Fonte: Pisani et al., 2017.(64)

Os resultados, na literatura, são heterogêneos. Alguns estudos mostram que benefícios da função renal alcançados com beta-agalsidase são mantidos após a troca para

alfagalsidase (56, 60),(48, 57). Também há estudos que mostram não haver diferença entre a diminuição da TFGe entre as duas medicações.(54)

No parâmetro albumina/creatinina, a troca de medicação de beta-agalsidase para alfagalsidase, levou ao aumento dos níveis após um ano de acompanhamento ($p = 0,03$) (58). Porém essa variação não foi verificada em acompanhamentos mais longos. (48)(61)

Em relação ao nível de liso-Gb3, foi verificado resultado favorável à beta-agalsidase em relação a alfagalsidase. Em estudo que comparou as duas medicações, houve redução significativa nos níveis de liso-Gb3 com o uso de beta-agalsidase, especialmente em homens com fenótipo clássico ($p < 0,001$). (54)

Em estudo de fase IV, onde foi avaliada a troca de alfagalsidase para beta-agalsidase, a concentração plasmática de liso-Gb3 diminuiu significativamente após a troca ($p < 0,001$). (52) Resultados semelhantes foram vistos após um ano da troca, com uma redução relativa nos níveis de liso-Gb3 de 33,5% no subgrupo de homens e de 24% no subgrupo de mulheres. (35) Outros três estudos demonstraram que o benefício da diminuição dos níveis plasmáticos de liso-Gb3 alcançados com o tratamento de beta-agalsidase foram mantidos após a troca para alfagalsidase. (46) (60) (56)

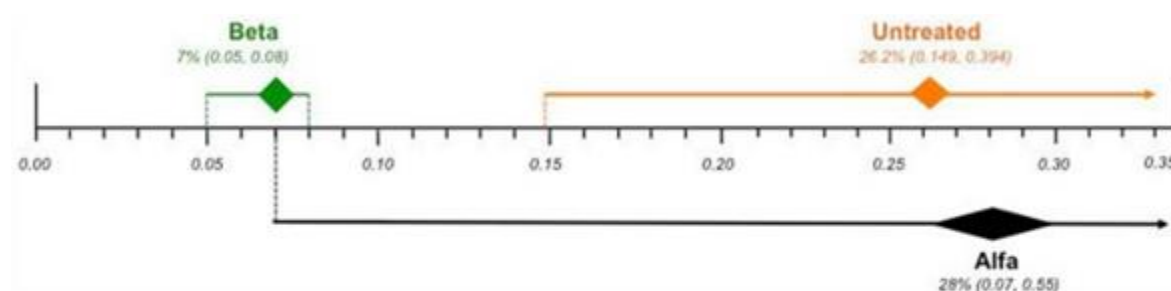
A qualidade da evidência foi considerada como baixa, qualitativamente apontando para similaridade entre as duas terapias, com tendência de benefício a favor da beta-agalsidase.

5.2.3.2. *Desfechos cardíacos*

Em relação a desfechos cardíacos, observou-se padrão semelhante ao observado em relação a eventos renais, com estudos apontando para similaridade entre as drogas, ou então para benefício a favor da beta-agalsidase em relação à alfagalsidase.

Uma comparação realizada por metanálise, mostrou incidência de complicações cardiovasculares em 28,0% (IC 95% 7,0 a 55,0) dos pacientes tratados com alfagalsidase e de 7,0% (IC 95% 5,0 a 8,0) em pacientes tratados com beta-agalsidase, porém sem diferença estatística entre os grupos.(63) Contudo, apenas beta-agalsidase obteve significância estatística quando comparada a ausência de tratamento (Figura 6).

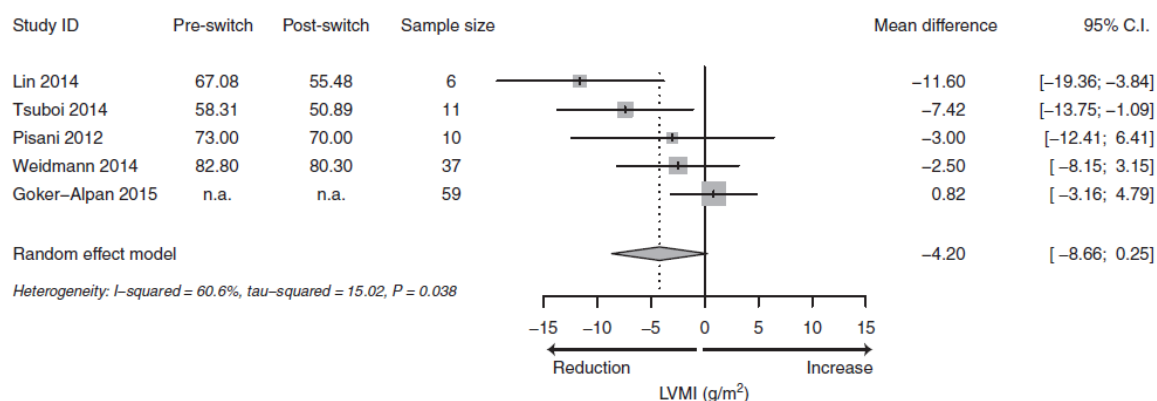
Figura 6: Complicações cardiovasculares, de acordo com metanálise de El Dib e colaboradores.



Fonte: El Dib 2017(63)

Outra metanálise, avaliando o desfecho índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE), reportou redução significativa após a troca de beta-agalsidase para alfafalsidase (DM -4,2 g/m²; IC 95% -8,66 a -0,25; Figura 7).(64)

Figura 7: Metanálise para índice de massa do ventrículo esquerdo, de acordo com a metanálise de Pisani et al., 2016



Fonte: adaptada de Pisani et al., 2016.(64)

Alguns estudos mostram melhora significativa com beta-agalsidase em relação a alfafalsidase em parâmetros morfológicos. Em avaliação da diminuição do IMVE após um ano de tratamento, houve maior proporção de pacientes que apresentaram este desfecho entre os pacientes que receberam beta-agalsidase em comparação a alfafalsidase (79% vs 62%), com *odds ratio* de 2,27 (IC 95% 1,11 a 4,86; *p*=0,03).(54)

Em estudo com diferentes doses de beta-agalsidase, foi verificada redução na hipertrofia do ventrículo esquerdo no grupo de tratamento com beta-agalsidase 1.0 mg/kg. Por outro lado, os grupos beta-agalsidase e alfaagalsidase de 0.2 mg/kg não apresentaram modificações na hipertrofia do ventrículo esquerdo, o que sinaliza para um papel importante da dose da TRE no tratamento desses pacientes. (44)

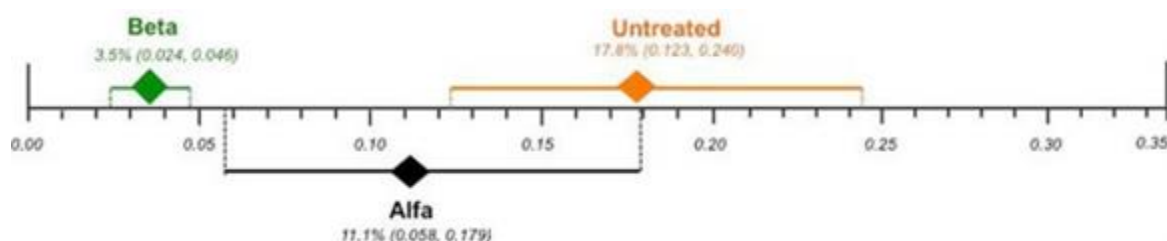
Outros estudos apontam para similaridade no efeito entre as drogas. Em comparação pré-tratamento com 48 meses após administração com beta-agalsidase, houve redução significativa na massa e na grossura do ventrículo esquerdo ($p < 0,05$ em ambas) e essa redução se manteve com alfaagalsidase.(64) Em estudo em que houve *switch* de beta-agalsidase para alfaagalsidase, os parâmetros de função e estrutura cardiovascular permaneceram estáveis ao longo do acompanhamento do estudo. A massa do ventrículo esquerdo foi similar no momento do *switch* ($106,3 \pm 6,2 \text{ g/m}^2$) e em 24 meses ($106,9 \pm 7 \text{ g/m}^2$). (48)

A qualidade da evidência foi considerada como baixa, qualitativamente apontando para pelo menos similaridade entre as duas terapias, com tendência de benefício a favor da beta-agalsidase.

5.2.3.3. Desfechos cerebrovasculares

Em revisão sistemática, a beta-agalsidase mostrou resultados melhores em comparação a alfaagalsidase e a ausência de tratamento para complicações cerebrovasculares. A incidência do desfecho foi em 3,5% (IC95% 2,4 a 4,6%) entre os pacientes que receberam beta-agalsidase e de 11,1% (IC95% 5,8 a 17,9%) entre os que receberam alfaagalsidase.(63) Houve diferença estatisticamente significativa a favor da beta-agalsidase (Figura 8).

Figura 8: Desfechos cerebrovasculares, de acordo com metanálise de El Dib e colaboradores.



Fonte: El Dib 2017(63)

Em um estudo que analisou três grupos de tratamento, um grupo de pacientes que recebeu dose regular de beta-agalsidase, um grupo que passou por *switch* para alfafalsidase, e grupo de *re-switch*, em que após alfafalsidase os pacientes voltaram a receber beta-agalsidase. O risco de AVC ou ataque isquêmico transitório ao longo do tempo foi reduzido no grupo de dose regular de beta-agalsidase (RR 0,20; IC 95% 0,03 a 0,29) e no grupo *switch* (RR 0,17; IC 95% 0,01 a 0,42). O grupo de *re-switch* não apresentou diferença no risco de eventos ao longo de todo tratamento (passou por aumento na frequência de eventos ao final do tratamento com alfafalsidase e diminuição de eventos ao voltar a receber beta-agalsidase) (59).

A qualidade da evidência foi considerada como baixa, qualitativamente apontando para pelo menos similaridade entre as duas terapias, com tendência de benefício a favor da beta-agalsidase.

5.2.3.4. Mortalidade

Houve relato de óbito em poucos estudos. Lenders e colaboradores relatam que onze pacientes foram a óbito durante o acompanhamento de cerca de 80 meses do estudo. Quatro pacientes estavam em tratamento com dose regular de beta-agalsidase (média de tratamento de 9,6 anos) e a causa só é conhecida para um deles, insuficiência renal aguda. Quatro pacientes foram a óbito após 4,75 anos da troca de tratamento para alfafalsidase (média de tratamento de 7,4 anos); a causa também só é conhecida para um deles, descompensação cardíaca. Três pacientes foram a óbito cerca de 5 anos após o *re-switch* para

beta-agalsidase (média de tratamento de 14 anos), entre estas, um óbito foi por câncer e outro por morte cardíaca súbita. (35)

Kramer e colaboradores, sendo parte do estudo de Lenders e colaboradores (35), relatam que duas pacientes foram a óbito durante o estudo devido AVC com sepse subsequente e descompensação cardíaca com doença pulmonar obstrutiva crônica desencadeada por infecção, e foram tratadas com alfafalsidase no grupo de *switch* e *re-switch*, respectivamente (59).

Em revisão sistemática de El Dib e colaboradores, a taxa de mortalidade foi de 4,4% (IC95% 0,2 a 20%) com beta-agalsidase, 9% (IC95% 3 a 16%) com alfafalsidase, e 10,8% (IC95% 2,1 a 25,2%) em pacientes não tratados; não houve diferença estatística entre os grupos.(63)

Existem poucas evidências comparando o benefício de redução de mortalidade de beta-agalsidase em comparação à alfafalsidase, sendo que os dados existentes não apontam para diferenças estatisticamente significantes. A qualidade da evidência foi considerada muito baixa.

5.2.3.5. *Imunogenicidade e eventos adversos*

Os dados na literatura são heterogêneos. Em ensaio clínico randomizado que comparou as TRES beta-agalsidase e alfafalsidase com a mesma dosagem (0,2 mg/kg/14d, sendo a dose de beta-agalsidase inferior à atualmente utilizada em bula), não foi verificada diferença significativa entre as medicações na formação de anticorpos.(34) Um estudo de fase IV também concluiu não haver diferença na formação de anticorpos entre as duas medicações.(52)

Outros estudos verificaram que o tratamento com alfafalsidase apresentou menor incidência na formação de anticorpos em comparação a beta-agalsidase, respectivamente 5/14 e 12/15 ($p = 0,025$). (42) Resultado semelhante foi relatado por Vedder e colaboradores (37) e Van Breemen e colaboradores (45), que verificaram que a presença de anticorpos foi mais prevalente em pacientes tratados com beta-agalsidase (0.2 mg/kg: 83% e 1.0 mg/kg: 89%) em comparação ao grupo tratado com alfafalsidase 0.2 mg/kg (43%), e só ocorreu em pacientes do sexo masculino.

Em relação aos eventos adversos, foram identificados eventos relacionados a reações de hipersensibilidade após a troca de beta-agalsidase para alfaagalsidase como falta de ar, prurido, febre, vermelhidão e coceira. Eventos que também foram relatados com o uso de beta-agalsidase.(56) Também foram reportados náusea, dor de cabeça, vômito, rinite, rubor e sonolência. (57) Em estudo de três anos de acompanhamento após a troca de beta-agalsidase para alfaagalsidase não foram relatados eventos adversos (39). Nowak e colaboradores e Goker-Alpan e colaboradores reportaram que não houve evento adverso sério durante os estudos, somente um paciente teve uma reação leve na primeira infusão após troca de alfaagalsidase para beta-agalsidase.(35, 52)

Em resumo, a formação de anticorpos parece ser mais frequente com a beta-agalsidase (qualidade da evidência baixa), contudo sua significância clínica é limitada, não parecendo ter impacto em desfechos clínicos. A taxa de eventos adversos é semelhante entre os grupos (qualidade da evidência baixa).

5.2.4. Descrição dos estudos incluídos

Na Tabela 6 são apresentados todos os estudos incluídos na revisão, em formato narrativo. As informações foram extraídas com base em seus textos disponíveis em forma de artigo.

Tabela 6: Descrição qualitativa dos estudos incluídos.

Autor, ano	Descrição
Weidemann, 2014 (58)	Neste estudo 105 pacientes receberam beta-agalsidase por pelo menos 12 meses e então foram divididos em três grupos: os que iniciaram tratamento com alfaagalsidase (<i>switch</i>, n = 38), os que tiveram redução de dose de beta (n = 29) e os que mantiveram o tratamento (n = 38), com acompanhamento por no mínimo mais um ano. A função renal, cardíaca e neurológica, e os sintomas relacionados a doença de Fabry permaneceram estáveis no grupo que manteve o tratamento (dose regular). Já no grupo de redução de dose de beta-agalsidase, houve variação significativa entre a avaliação basal e o acompanhamento na TFG, que diminuiu cerca de 3 ml/min/1,73 m² (p = 0,01). No grupo que passou a receber alfaagalsidase, houve variação significativa na mediana da proporção de albumina para creatinina, que aumentou de 114 (0 a 606) mg/g para 216 (0–2062) mg/g (p = 0,03).

As pontuações médias do Mainz Severity Score Index (MSSI) e as frequências de picos de dor, dor crônica, dor gastrointestinal e diarreia aumentaram significativamente nos grupos que tiveram redução de dose e no grupo *switch*.

Lenders, 2016(61)

Neste estudo de acompanhamento de dois anos de pacientes já relatados por Weidemann e colaboradores (2014)(58), foi avaliada a estabilidade clínica e a segurança da dose regular de beta-agalsidase (1.0 mg/kg/14d) (n = 24), redução da dose da beta-agalsidase (0,3 ou 0,5 mg/kg/14d) e troca subsequente para alfaagalsidase (0,2mg/kg), grupo dose-redução-*switch* (n = 28) ou troca direta para alfaagalsidase, grupo *switch* (n = 37).

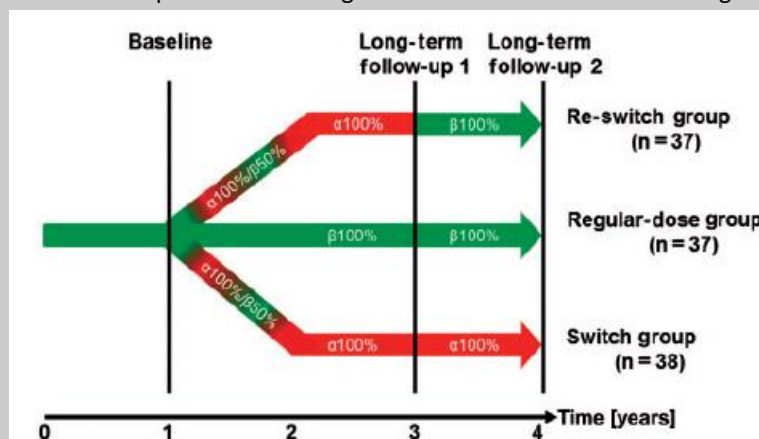
A função renal neste acompanhamento de dois anos se manteve estável no grupo de dose regular. No grupo dose-redução-*switch* a TFG diminuiu 5% ao ano. No grupo *switch* a TFG se manteve estável. Valores de creatinina permaneceram estáveis nos grupos de dose regular e *switch*, mas aumentaram no grupo dose-redução-*switch* (p < 0,01). Em todos os grupos, razão albumina/creatinina não variou entre a avaliação basal e após dois anos de acompanhamento.

Em relação aos sintomas relacionados à doença, as frequências de picos de dor, dor crônica e diarreia permaneceram estáveis nos três grupos. Já a frequência da dor gastrointestinal aumentou significativamente em relação a avaliação basal no grupo dose-redução-*switch* (RR 1,87 IC95% 1,18 a 2,95) e no grupo *switch* (RR 1,73 IC95% 1,10 a 2,71). A pontuação de MSSI permaneceu estável no grupo regular e aumentou significativamente em relação a avaliação basal nos grupos *switch* (p < 0,001) e grupo dose-redução-*switch* (p < 0,05).

Desfechos cardíacos não mostraram alteração nos três grupos.

Kramer, 2018(59)

Neste estudo de acompanhamento de quatro anos de pacientes já relatados por Weidemann e colaboradores (2014) e Lenders e colaboradores (2016) (58, 61), foi verificada a estabilidade clínica e segurança de 112 pacientes após *switch* de beta-agalsidase para alfaagalsidase e *re-switch* para beta-agalsidase na dose regular. Os três grupos de pacientes foram: dose regular de beta-agalsidase (n = 37); grupo *switch* para alfaagalsidase (n = 38); grupo *re-switch* que recebeu alfaagalsidase por um período e voltou a receber beta-agalsidase (n = 37), conforme figura abaixo (setas verdes correspondem a beta-agalsidase e setas vermelhas a alfa-agalsidase).



Nos pacientes com dose regular de beta-agalsidase, a TFG permaneceu estável até o segundo acompanhamento, já os pacientes que passaram por *switch* de beta-agalsidase para alfaagalsidase e os pacientes do grupo *re-switch* tiveram diminuição progressiva na TFG, estatisticamente significativa, embora o segundo grupo tenha apresentado diminuição mais atenuada comparado com o grupo *switch*. Grupo *switch* apresentou perda de 6.0 ± 5.1 mL/min/1.73 m² na TFG entre o período basal e primeiro acompanhamento (p = 0.012), comparável a perda do grupo *re-switch* 5.8 ± 8.9 mL/min/1.73 m² (p < 0.001), no mesmo período.

Entre o primeiro e segundo acompanhamento, o grupo *switch* apresentou redução da TFG de 4.6 ± 9.1 mL/min/1.73 m² ($p < 0,05$), enquanto no grupo *re-switch* a diminuição foi de $2,2 \pm 4,4$ mL/min/1.73 m² ($p < 0,05$). A diminuição de TFG no grupo *re-switch* foi menor que no grupo *switch* ($p < 0,05$), e não teve diferença significativa com o grupo de dose regular de beta-agalsidase.

Não foram observadas variações significativas na razão albumina-creatinina e em parâmetros cardíacos.

Em relação a sintomas clínicos, não houve variação durante todo o período de tratamento com dose regular de beta-agalsidase. Já o risco de dor abdominal foi maior entre o período basal e o segundo acompanhamento no grupo *switch* (RR 1,95; IC 95% 1,33 a 2,85) e *re-switch* (RR 1,64; IC 95% 1,08 a 2,51).

Na pontuação MSSI, não houve variação no grupo de dose regular de beta-agalsidase, enquanto nos grupos *switch* e *re-switch* houve aumento no primeiro acompanhamento ($p < 0,05$). No segundo acompanhamento a pontuação se manteve estável em todos os grupos.

Pacientes do grupo *switch* tiveram o maior nível de liso-GL-3 no primeiro acompanhamento, sendo mantido estável no segundo acompanhamento. Enquanto no grupo *re-switch*, houve diminuição significativa entre o primeiro e segundo acompanhamento (quando os pacientes voltaram a receber beta-agalsidase).

Houve diminuição significativa na frequência de AVC e ataque isquêmico ao longo do tempo nos grupos de dose regular de beta-agalsidase e *switch*, sendo que o grupo *re-switch* teve aumento no primeiro acompanhamento seguido de diminuição no segundo acompanhamento.

Lenders, 2021(33)

Estudo de coorte prospectiva que inclui pacientes de Kramer e colaboradores (59) em acompanhamento mais longo (cerca de 80 meses). Foram analisados 89 pacientes que receberam beta-agalsidase por pelo menos 1 ano e depois trocaram o tratamento para alfa-agalsidase ou continuaram a receber beta, conforme os grupos: Grupo de *re-switch* ($n = 39$): Beta-agalsidase 1.0 mg/kg/14d (mínimo 12 meses) - Beta-agalsidase 0.3 mg/kg/14d ou Alfa-agalsidase 0.2 mg/kg/14d (mínimo 24 meses) - Beta-agalsidase 1.0 mg/kg/14d. Grupo de *switch* ($n = 22$): Beta-agalsidase 1.0 mg/kg/14d (mínimo 12 meses) - Alfa-agalsidase 0.2 mg/kg/14d. Grupo *Beta-agalsidase* ($n = 17$): 1.0 mg/kg/14d. Durante o acompanhamento, 11 pacientes foram a óbito, assim, as análises foram realizadas com 78 pacientes, que tiveram um acompanhamento de cerca de 80 meses. A taxa de filtração glomerular foi verificada em cada grupo no baseline (T0: final de no mínimo 12 meses de Beta-agalsidase) e em dois momentos do acompanhamento (T1: final do tratamento após 1º *switch*, e T2: final do tratamento após 2º *switch*). Ao final do acompanhamento, o grupo *re-switch* apresentava a menor taxa de filtração glomerular.

A variação da taxa de filtração glomerular por ano, entre T1 e T2, foi de -2.7 ± 2.8 mL/min/1.73 m² ($p < 0,05$) no grupo *re-switch*. No grupo *switch* (beta para alfa) a variação foi de -3.3 ± 4.2 mL/min/1.73 m² ($p < 0,01$). No grupo que só recebeu Beta-agalsidase a variação foi verificada entre T0 e T2, e foi de -1.7 ± 3.1 mL/min/1.73 m² (não significativa). A variação entre T0 e T1 no grupo *re-switch* e *switch* não foi significativa, ou seja, a taxa de filtração se manteve estável.

Em relação aos níveis de Liso-Gb3 entre T1 e T2, pacientes do grupo *switch* e de dose regular tendem a se manter estáveis (embora em níveis bem mais elevados no grupo *switch*), enquanto pacientes *re-switch* ocorre diminuição significativa dos níveis (T1: término do tratamento com Alfa-agalsidase e T2: término do tratamento com Beta-agalsidase). Os níveis de Liso-Gb3 no grupo *re-switch* são comparáveis aos níveis do grupo com dose regular de Beta-agalsidase.

Effraimidis, 2020(46)

Estudo de coorte retrospectiva com 57 pacientes mulheres, adultas, heterozigóticas, com diagnóstico confirmado geneticamente para doença de fabry. O estudo analisou pacientes nunca tratadas ($n=21$; amostras de plasma/urina disponíveis 20/19) ou

tratadas (n=36; amostras de plasma/urina disponíveis pré-tratamento 33/14; pós-tratamento 35/34). 30 pacientes tratados receberam beta-agalsidase (Beta-agalsidase, 1.0 mg/kg/14d) como primeiro tratamento e cinco pacientes inicialmente receberam alfafalsidase (Alfafalsidase, 0.2 mg/kg/14d) e um paciente foi tratado inicialmente com migalastate. Doze pacientes permaneceram com a mesma medicação durante o período total do estudo, enquanto o restante trocou de tratamento ou teve seu tratamento interrompido. Para analisar as concentrações plasmáticas e urinárias de Gb3 e liso-Gb3 e diversos análogos relacionados a liso-Gb3 a longo prazo, três pontos de análises foram adquiridos de cada paciente, sendo a primeira análise em nível basal. A segunda análise no grupo *re-switch* (Beta-agalsidase – Alfaagalsidase – Beta-agalsidase) foi realizada em período anterior ao *re-switch* para beta-agalsidase. A primeira análise no grupo de *switch* (Beta-agalsidase – Alfaagalsidase) foi adaptado conforme o grupo *re-switch* de modo a obter períodos observacionais comparáveis. A última análise foi realizada ao final do estudo.

A análise pareada identificou uma redução dos níveis plasmáticos de liso-Gb3 e cinco análogos após o tratamento com Beta-agalsidase, sem diferenças significativas no tratamento com alfafalsidase. Não foram observadas diferenças estatísticas nos níveis de liso-Gb3 e análogos no *switch* de tratamento de Beta-agalsidase para Alfaagalsidase ou no *switch* de Alfaagalsidase para Beta-agalsidase.

A análise pareada identificou redução dos níveis urinários de Gb3 e seis análogos de liso-Gb3 após o tratamento com Beta-agalsidase, porém sem reduções nos níveis de liso-Gb3 e análogo em *m/z* (+50). Esta análise não pode ser conduzida após o tratamento com Alfaagalsidase por baixo tamanho amostral (n=2). Não foram observadas diferenças nas concentrações urinárias de Gb3, liso-Gb3 e análogos tanto após o *switch* de Beta-agalsidase para Alfaagalsidase quanto após o *switch* de Alfaagalsidase para Beta-agalsidase.

Vedder, 2008(44)

Estudo de coorte retrospectiva envolvendo 52 pacientes adultos, de ambos os sexos. O estudo avaliou a ocorrência de anticorpos α -Gal A, níveis urinários e plasmáticos de GL-3, níveis plasmáticos de quitinase e desfechos clínicos após 12 meses de tratamento com 0.2 mg/kg/14d de alfafalsidase (n = 18) ou beta-agalsidase (n = 13), ou 1.0 mg/kg/14d de beta-agalsidase (n = 21). Sete pacientes trocaram de algalidade 0.2 mg/kg (Alfafalsidase = 3; Beta-agalsidase = 4) para o tratamento de Beta-agalsidase 1.0 mg/kg devido à progressão da doença (*switch*).

Anticorpos de α -Gal A foram detectados em 18 pacientes homens após 6 meses de tratamento (4/10 no tratamento de Alfaagalsidase; 6/8 no tratamento de Beta-agalsidase 0.2 mg/kg; 8/10 no tratamento Beta-agalsidase 1.0 mg/kg), sendo identificada maior prevalência de anticorpos no tratamento Beta-agalsidase 1.0 mg/kg em comparação ao tratamento Alfaagalsidase 0.2 mg/kg. Nenhuma das pacientes mulheres desenvolveram anticorpos após os tratamentos. Anticorpos neutralizantes foram identificados em 17/18 pacientes homens após os tratamentos, sem diferença entre os grupos para o IC50.

Os níveis urinários de GL-3 reduziram -0.037 (intervalo: -1.37 a 0.012) em pacientes sem anticorpos, enquanto foi observado um aumento em pacientes com anticorpos (0.31; intervalo: -0.003 a 0.42) na análise combinada dos grupos de Alfaagalsidase ou Beta-agalsidase em concentrações de 0.2 mg/kg. O tratamento com Beta-agalsidase 1.0 mg/kg resultou em uma redução de -0.05 (-0.31 a 0.008) em pacientes sem anticorpos e de -0.33 (-1.43 a 0.0) em pacientes com anticorpos. Pacientes com anticorpos tratados com 1.0 mg/kg apresentaram maior magnitude de redução nos níveis urinários de GL-3 em comparação aos pacientes com anticorpos tratados com 0.2 mg/kg. Os níveis plasmáticos de GL-3 foram menores no período pós tratamento, independente do grupo de medicamento ou da presença de anticorpos, em todos os pacientes que apresentavam valores elevados pré-tratamento. Os níveis de quitinase reduziram após 12 meses de tratamento com Beta-agalsidase 0.2 mg/kg, Alfaagalsidase 0.2 mg/kg e Beta-agalsidase 1.0 mg/kg, sem diferenças entre os grupos de tratamento ou presença de anticorpos.

Os tratamentos de Alfagalsidase ou Beta-agalsidase em 0.2 mg/kg ou Beta-agalsidase 1.0 mg/kg não modificaram a função renal, avaliada através da taxa de excreção de creatinina em coleta urinária de 24 horas, dos pacientes após 12 meses.

A avaliação da função cardiovascular, através de ecocardiografia, identificou redução na hipertrofia do ventrículo esquerdo tanto em pacientes sem anticorpos (-65; intervalo: -234 a 19) quanto em pacientes com anticorpos (-77; intervalo: -175 a 12) no grupo de tratamento com Beta-agalsidase 1.0 mg/kg. Por outro lado, os grupos Beta-agalsidase e Alfagalsidase em 0.2 mg/kg não apresentaram modificações na hipertrofia do ventrículo esquerdo independente da presença de anticorpos.

No grupo de *switch* (Alfagalsidase/Beta-agalsidase 0.2 mg/kg para Beta-agalsidase 1.0 mg/kg), três pacientes apresentaram aumento na titulação de anticorpos e na atividade neutralizante permanecendo elevados em 24 meses. Os níveis plasmáticos de GL-3 normalizaram em 2 de 4 pacientes, que possuíam anticorpos e níveis elevados de GL-3 no momento do *switch*, enquanto que uma tendência geral de redução de GL-3 plasmático foi identificada após 12 meses de *switch* ($p=0.06$). Dois pacientes apresentaram níveis reduzidos de quitinase após o *switch*, enquanto 4 pacientes com anticorpos permaneceram com níveis elevados de quitinase plasmática após 12-24 meses de *switch*. Apesar do aumento da dose de tratamento, a progressão da doença foi observada em 5/7 pacientes identificada através de piora em lesões isquêmica-vasculares cerebrais, apesar de estabilidade na função vascular ou parâmetros cardiovasculares.

Van Breemen, 2011(45)

Estudo de coorte retrospectiva envolvendo 43 pacientes (22 homens e 21 mulheres; idade entre 18 – 71 anos) com fenótipo clássico da doença de Fabry e que receberam ao menos 12 meses de tratamento de Alfagalsidase 0.2 mg/kg ($n=14$; 7 homens e 7 mulheres), Beta-agalsidase 0.2 mg/kg ($n=11$; 6 homens e 5 mulheres) ou Beta-agalsidase 1.0 mg/kg ($n=18$; 9 homens e 9 mulheres).

Após 3 meses de reposição enzimática, independente da dose ou medicamento, foi identificada uma redução nos níveis de liso-Gb3 ($p=0.03$), sem alterações adicionais em 12 meses de tratamento. Análises de variância com medidas repetidas indicaram que reduções em liso-Gb3 plasmático foram de maior magnitude no grupo tratado com Beta-agalsidase 1.0 mg/kg em comparação aos outros grupos de tratamento.

A presença de anticorpos neutralizantes foi prevalente em pacientes tratados com Beta-agalsidase (0.2 mg/kg: 83%; 1.0 mg/kg: 89%) em comparação ao grupo tratado com Alfagalsidase 0.2 mg/kg (43%). Os níveis de liso-Gb3 apresentaram tendência de elevação em pacientes hemizigotos com anticorpos em comparação aos pacientes hemizigotos sem anticorpos após 12 meses de tratamento com Alfagalsidase 0.2 mg/kg ou Beta-agalsidase 0.2 mg/kg. O mesmo efeito não foi observado após 12 meses de tratamento com Beta-agalsidase 1.0 mg/kg. A redução de liso-Gb3 plasmático foi significativamente menor em pacientes com anticorpos e tratados com Alfagalsidase em comparação aos pacientes sem anticorpos tratados com Alfagalsidase. O efeito da presença de anticorpos foi incerto na avaliação intra-grupos em pacientes tratados com Beta-agalsidase 0.2 mg/kg, enquanto que a presença de anticorpos não impactou na redução de liso-Gb3 no grupo de tratamento com Beta-agalsidase 1.0 mg/kg.

Tsuboi, 2012(47)

Inicialmente, este estudo de coorte retrospectivo envolveu 13 pacientes adultos com doença de Fabry de fenótipo clássico e não-clássico tratados inicialmente com Beta-agalsidase 1.0 mg/kg/14d. Onze pacientes trocaram de tratamento para Alfagalsidase 0.2 mg/kg/14d (*switch*), enquanto os outros dois pacientes permaneceram em tratamento com Beta-agalsidase em dose reduzida (0.3 mg/kg). O tempo de seguimento do estudo foi de 36 meses, incluindo 24 meses de tratamento com Beta-agalsidase e 12 meses de tratamento com Alfagalsidase.

As avaliações de desfechos clínicos (função renal, massa do ventrículo esquerdo, dor e qualidade de vida) não apresentaram modificações nas avaliações conduzidas em 6 meses e 12 meses após o *switch* de tratamento. No período pré-*switch* de tratamento, quatro pacientes apresentaram algum histórico de evento cerebrovascular (um paciente com moderada hemiparesia, e três pacientes com casos leves). Nenhum evento cerebrovascular foi identificado no seguimento de 12 meses após o *switch* para Alfagalsidase.

Os níveis plasmáticos de Gb3 aumentaram em relação aos valores pré-*switch* (de $3,43 \pm 0,69$ mmol/L para $3,95 \pm 0,86$ mmol/L em 6 meses), permanecendo estável em 12 meses ($4,02 \pm 0,85$ mmol/L), com $p = 0,0078$ em relação ao pré-*switch*.

Na avaliação renal, verificada através da TFG, um paciente apresentou uma queda importante no marcador em 12 meses de tratamento com Beta-agalsidase (de 75 para 55 ml/min/1,73m²), permanecendo relativamente estável em 12 meses após o *switch* de tratamento para Alfagalsidase. Os índices de função renal permaneceram estáveis em 12 meses após o *switch* de tratamento para Alfagalsidase em todos os pacientes. Os níveis plasmáticos de creatinina, sódio, potássio, e $\beta 2$ -microglobulina e avaliações de uroanálises não identificaram alterações clínicas relevantes após o *switch* de tratamento. Com relação à doença renal, cinco pacientes estavam em estágio 1 (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73m²), cinco em estágio 2 (60 a 89 mL/min/1,73m²), e um em estágio 3 (30 a 59 mL/min/1,73 m²) no período de tratamento de Beta-agalsidase, sem modificações ou progressão de doença renal 12 meses após o *switch* de tratamento para Alfagalsidase.

O *switch* de tratamento para Alfagalsidase foi relacionado a uma melhora significativa na massa do ventrículo esquerdo, como identificado por redução no índice de massa ventricular (pré-*switch*: $58,06 \pm 15,65$; 6 meses após o *switch*: $52,68 \pm 13,97$ ($p = 0,0195$); 12 meses após o *switch*: $51,59 \pm 15,57$ g/m² ($p = 0,0195$). Também houve melhora nos parâmetros de espessura do septo e espessura da parede posterior ventricular após o *switch* de tratamento, embora sem significância estatística. Em 10 de 11 pacientes não foram identificadas alterações eletrocardiográficas após o *switch* de tratamento, enquanto um paciente desenvolveu fibrilação atrial.

Os índices de dor e de qualidade de vida permaneceram estáveis após o *switch* de tratamento.

Um paciente desenvolveu anticorpos contra beta-agalsidase, permanecendo com níveis detectáveis até o *switch* para Alfagalsidase. Os pacientes não desenvolveram anticorpos para alfagalsidase após o *switch* de tratamento para Alfagalsidase.

Tsuboi, 2014(60)

Estudo de acompanhamento de 3 anos (36 meses) após *switch* de beta-agalsidase para alfagalsidase em 11 pacientes inicialmente relatados por Tsuboi e colaboradores (2012), onde verificou-se estabilidade da doença após a troca da medicação.(47)

As medidas de função renal, como TFG, permaneceram estáveis durante os três anos de acompanhamento. Os benefícios cardíacos alcançados em 12 meses após *switch* também foram mantidos. A massa do ventrículo esquerdo teve redução significativa de 50,7 g/m^{2.7} ($p = 0,0451$). Também foi verificada redução significativa na parede do septo.

Todos os índices de função renal também se mantiveram estáveis após o *switch*. Assim como a gravidade da dor, e parâmetros de qualidade de vida.

Os níveis de GL-3 e liso-Gb3 diminuíram gradualmente durante os 24 meses de tratamento com beta-agalsidase, e não houve aumento significativo com alfagalsidase.

Ripeau, 2017(48)

Estudo de coorte retrospectiva envolvendo 33 pacientes adultos e pediátricos, que realizaram troca (*switch*) de tratamento de Beta-agalsidase (1.0 mg/kg, duração média de tratamento de $43,7 \pm 5,4$ meses) para Alfagalsidase (0.2 mg/kg, duração média de tratamento de 24 meses) e acompanhados ao longo de 24 meses.

No momento do *switch* de tratamento, 22 pacientes apresentavam TFG normalizado, 7 pacientes foram classificados em estágio 2 de doença renal, 2 pacientes em estágio 3 de doença renal e 2 pacientes estavam em estágio 5 ou em terapia de reposição renal. Os valores de TFG permaneceram estáveis (baseline: 106,1±5,1; 12 meses: 111,6±6,1; 24 meses: 105,7±5,7) ao longo do estudo, assim como a excreção urinária de proteína (baseline: 708,2±259,5; 12 meses: 855,2±291,9; 24 meses: 904,0±362,4).

Os parâmetros de função e estrutura cardiovascular também permaneceram estáveis ao longo do estudo. A massa do ventrículo esquerdo foi similar no momento de *switch* (106,3±6,2 g/m²), em 12 meses (105,9±7,7 g/m²) e em 24 meses (106,9±7 g/m²). De modo similar, parâmetros de ultrassonografia cardiovascular, pressão arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca não modificaram ao longo do estudo.

A avaliação da qualidade de vida foi realizada pelo instrumento SF-36. O escore geral permaneceu estável, sem modificações, assim como 7 domínios incluídos no escore geral (as modificações foram em média de 7 pontos ou menos para os oito domínios). O domínio de função física reduziu de 89,9±2,3 para 87,7±2,6 (p=0,03) após 24 meses do *switch* de tratamento. A intensidade de dor apresentou um aumento clinicamente significativo, apesar de não estatístico, após 24 meses do *switch* de tratamento (6,09±1,8 para 7,7±2,3). No entanto, a intensidade de dor permaneceu inalterada em 27 pacientes, melhorou em 2 e piorou em 4. Não foram identificadas alterações em biomarcadores ao longo do estudo.

Lenders, 2018(55)

Este estudo inclui pacientes com no mínimo 6 meses de terapia com alfa ou beta agalsidase, e com teste positivo para anticorpos, em análises quanto a saturação de anticorpos (equilíbrio entre anticorpo/agalsidase após a infusão). Verificou-se que não houve diferença entre a quantidade de enzima alfa ou beta necessária para saturação dos anticorpos, mas observou-se alta correlação na capacidade de saturação entre ambas ($r^2 = 0,97$; $p < 0,0001$).

Pacientes em tratamento com beta-agalsidase tendem a ter maior titulação de anticorpos em comparação a alfa agalsidase ($p < 0,10$). Não foi verificada diferença na frequência de saturação entre os dois tratamentos ($p < 0,69$).

Lenders, 2022(49)

Estudo de coorte retrospectiva que envolveu 250 pacientes adultos, 200 homens e 50 mulheres, com fenótipo não especificado da doença de Fabry e tratados com Replagal (0,2 mg/kg/14d) ou Beta-agalsidase (1,0 mg/kg/14d). As informações sobre características do tratamento eram conhecidas para 44 pacientes (19 pacientes tratado com Replagal, 25 pacientes tratados com Beta-agalsidase).

Pacientes tratados com Beta-agalsidase tiveram maior atividade neutralizante de anticorpos (84,7±34,7mg) do que pacientes tratados com Replagal (60,3±126,7) em ensaios de inibição mediado por soro. Os níveis plasmáticos de liso-Gb3 foram avaliados em 28 pacientes com tratamento identificado, reduzindo em dois pacientes que receberam Beta-agalsidase e atingindo um platô entre 6 e 10 meses após o início do tratamento. De um modo geral, foram identificadas amostras de soro com atividade neutralizante em 3 pacientes, onde os níveis de liso-Gb3 reduziram em um paciente.

Foi identificado um aumento na titulação de anticorpos em 7 pacientes que realizaram o *switch* de Replagal para Beta-agalsidase nos primeiros meses. A avaliação a longo prazo foi mais heterogênea, sendo que quatro pacientes apresentaram aumento na titulação de anticorpos, enquanto outros três pacientes apresentaram uma reversão na titulação. Quatro pacientes acompanhados em longo prazo após o *switch* de tratamento apresentaram estabilidade em parâmetros cardiovasculares e renais.

Vedder, 2007(34)

Neste ensaio clínico randomizado, Beta-agalsidase (n =16) e Alfa agalsidase (n = 18) foram administradas na dose de 0,2 mg/kg/14d. A dose da beta-agalsidase nesse estudo foi um quinto da dose atualmente em uso. Nas duas medicações não houve

	variação significativa na TFG entre o período basal e o acompanhamento (12 e 24 meses), não foi feita comparação entre as medicações. Também não foi verificada diferença na redução na massa do ventrículo esquerdo após os acompanhamentos de 12 e 24 meses, também não havendo diferença na comparação entre as duas medicações. Não houve melhora na dor em nenhuma das medicações. Em pacientes que apresentaram níveis urinários elevados de GL-3 no início do estudo, após 12 meses de tratamento com Beta-agalsidase ou Alfagalsidase houve diminuição significativa nos níveis de GL-3, com diminuição mediana de 265 nmol/24h e 284 nmol/24h, respectivamente. Esta redução não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento ($p = 0,65$). O mesmo padrão foi verificado nos níveis plasmáticos. Não houve diferença significativa entre as medicações na formação de anticorpos (4/8 para alfa e 6/8 para beta).
Goker-Alpan, 2016(52)	Estudo de fase IV, avaliou 15 pacientes que passaram por <i>switch</i> de alfagalsidase para beta-agalsidase. A concentração plasmática de (liso-GL-3) diminuiu significativamente após 2 meses do switch ($p < 0,001$), e continuaram até o 6º mês, com redução de 39,5% em relação ao baseline ($p < 0,001$). Para GL-3 plasmático, houve redução de 17,9% entre o baseline e a avaliação de 6 meses ($p < 0,005$). GL-3 urinário não teve variação significativa. Também não houve diferença na titulação de anticorpos entre as duas medicações.
Sirrs, 2014(53)	Neste artigo foram analisados dados do registro de pacientes com Fabry do Canadá, em uma das coortes analisadas foi possível comparar o resultado de beta-agalsidase ($n = 30$) em relação a alfagalsidase ($n = 62$) para um desfecho composto (função renal, eventos cardiovasculares e cerebrovasculares, ou óbito). Não foi verificada diferença estatística entre os dois tratamentos neste desfecho composto (HR 1,29; $p = 0,67$).
Arends, 2018(54)	Neste estudo são comparados os efeitos de de beta-agalsidase ($n = 139$) em relação a alfagalsidase ($n = 248$). Em relação a ocorrência de eventos clínicos (renal, cardiovascular, cerebrovascular, óbito) não houve diferença entre os dois tratamentos, 26% dos pacientes que receberam Alfagalsidase e 27% dos que receberam Beta-agalsidase, reportaram eventos clínicos. O tratamento com Beta-agalsidase foi associado com maior redução nos níveis de liso-GL-3 em comparação ao Alfagalsidase ($p < 0,001$). Não houve diferença na diminuição da TFG entre os dois grupos. Entre os pacientes que apresentaram diminuição da massa do ventrículo após um ano de tratamento, houve maior proporção de pacientes no grupo Beta-agalsidase em comparação com Alfagalsidase (79% vs 62%), com <i>odds ratio</i> de 2,27 (IC 95% 1,11 a 4,86; $p=0,03$). Em relação aos anticorpos, o risco de desenvolver anticorpos foi maior entre os pacientes tratados com Beta-agalsidase em relação a Alfagalsidase (OR 2,8; $p = 0,04$).
Rombach, 2012(42)	Neste artigo analisaram-se pacientes em tratamento com beta (0,2 mg/kg/14d ou 1,0 mg/kg/14d) ou alfagalsidase por pelo menos um ano. O HR para o desenvolvimento de lesões de substância branca e AVC foi de 0,74 (IC 95% 0,60 a 0,90; $p = 0,009$) a cada 10 nM de redução de Liso-GL3 durante o tratamento. Foi verificado que o tratamento com alfagalsidase apresentou menor incidência na formação de anticorpos, comparado a beta-agalsidase, respectivamente 5/14 e 12/15 ($p = 0,025$). O desenvolvimento de anticorpos para todos os pacientes em que isso ocorreu, se deu no primeiro ano de tratamento.
Lin, 2014(56)	Foram analisados nove pacientes desde o início de seu tratamento com beta-agalsidase até o switch para alfagalsidase, por pelo menos um ano. Verificou-se que os benefícios alcançados com a beta (como TFG estável, diminuição de liso-Gb3 e de massa do ventrículo esquerdo) foram mantidos durante o ano de tratamento com a alfa.
Pisani, 2013(57)	Foram analisados 10 pacientes que fizeram <i>switch</i> de beta-agalsidase para alfagalsidase. Foi verificado que a função renal se manteve estável após a troca de

	medicação. A média $\pm$ DP da TFG era de $91,3 \pm 14,9$ após o tratamento com beta-agalsidase e passou para $90,3 \pm 17,5$ com alfafalsidase A mediana da razão proteína/creatinina era de 0,96 antes do tratamento com beta-agalsidase, passou para 0,36 após 48 meses de terapia, e para 0,38 após 20 meses de terapia com alfafalsidase, indicando estabilização da excreção proteica duante o tratamento TRE. Em relação a desfechos cardíacos, na comparação pré-tratamento com 48 meses após Beta-agalsidase, houve redução significativa na massa e na grossura do ventrículo esquerdo ($p < 0,05$ em ambas) e essa redução se manteve com Alfafalsidase. Também foi verificada melhora com Beta-agalsidase na pontuação média de dor, que se manteve estável com Alfafalsidase. Em relação ao questionário SF-36, para a maioria dos componentes não houve diferença na pontuação média após o tratamento com Alfafalsidase comparado ao período pré-switch.
Lenders, 2019 (FASTEX) (50)	Estudo de coorte prospectiva envolvendo 62 pacientes adultos com fenótipo clássico ou não clássico da doença de Fabry tratados por ao menos 12 meses com Alfafalsidase ($n=36$; 0,2 mg/kg; duração média de tratamento de 88 ± 39 meses), Beta-agalsidase ($n=26$; 1,0 mg/kg; duração média de tratamento de 80 ± 52 meses) ou nunca tratados. Pacientes tratados com Beta-agalsidase apresentaram maior carga de doença em comparação ao grupo tratado com Alfafalsidase, como indicado por maior nível de disfunção renal e escore específico da doença. Mulheres tratadas com Alfafalsidase apresentaram estabilidade da doença ao longo do acompanhamento, apesar de uma leve queda na fração de ejeção e uma redução significativa na taxa de filtração glomerular. Em homens tratados com Alfafalsidase, um aumento no escore geral MSSI foi observado, resultando em um pequeno aumento no escore total MSSI. Pacientes tratados com Beta-agalsidase, independente do sexo, apresentaram estabilidade na evolução da doença e nos escores específicos relacionados para a doença. Na avaliação do escore FASTEX, 5 mulheres e 6 homens tratados com Alfafalsidase apresentaram uma pequena melhora ou estabilidade da doença após 12 meses. De modo semelhante, 3 mulheres e 3 homens tratados com Beta-agalsidase também apresentaram estabilidade da doença ao fim do acompanhamento.
Van der Veen, 2019(51)	Estudo de coorte retrospectiva envolvendo 39 pacientes homens adultos com fenótipo clássico da doença de Fabry tratados com Alfafalsidase (0,2 mg/kg) ou Beta-agalsidase (1,0 mg/kg) em um acompanhamento de 10 anos. Amostras de plasma foram coletadas em intervalos de 6 a 12 meses. A avaliação <i>in vitro</i> de inibição da atividade enzimática pelo plasma identificou maior proporção de pacientes com atividade inibitória no grupo tratado com Beta-agalsidase. Uma correlação negativa entre titulação inibitória e redução em lisoGb3 em resposta ao tratamento foi evidenciada com maior significância no grupo Alfafalsidase.
Nowak, 2022(35)	Estudo de coorte prospectiva envolvendo 14 pacientes adultos com fenótipo clássico da doença de Fabry que realizaram o <i>switch</i> de tratamento de Alfafalsidase (0,2 mg/kg) para Beta-agalsidase (1,0 mg/kg), administrados de modo intravenoso a cada 14 dias, e acompanhados por 12 meses. A função renal, avaliada através da taxa de filtração glomerular ($89,7 \pm 28,6$ para $87,4 \pm 26,6$ mL/min/1,73m²) e a excreção urinária de creatinina ($29,9 \pm 49$ para $45,1 \pm 69,4$ mg/mmol), permaneceu estável 12 meses após o <i>switch</i> de tratamento. No momento do <i>switch</i> de tratamento, 5 pacientes possuíam hipertrofia do ventrículo esquerdo, sem alterações ou eventos cardiovasculares clínicos, como arritmias infarto miocárdico, ou eventos cerebrovasculares, após 12 meses de tratamento com Beta-agalsidase. Os níveis plasmáticos de Liso-Gb3 reduziram de $27,2 \pm 17,9$ para $16,8 \pm 10,5$ ng/mL após 12 meses de <i>switch</i> de tratamento, sendo uma redução relativa de 33,5% no subgrupo de homens e de 24% no subgrupo de mulheres.

Fonte: elaboração própria.

5.2.5. Evidências complementares

5.2.5.1. El Dib, 2017

El Dib e colaboradores realizaram revisão sistemática complementar a revisão prévia desenvolvida pelo mesmo grupo de pesquisadores para a colaboração Cochrane.(63) Os próprios autores consideraram que a revisão no formato Cochrane é limitada por não incluir todas as evidências, num campo de estudo em constante evolução; além disso os ensaios clínicos randomizados possuem curto período de seguimento para gerar informação em desfechos importantes nesta doença crônica e rara na qual, por exemplo, decorre-se muitos anos entre o nascimento e a necessidade de TRE. Por isso, a publicação complementar apresenta uma síntese quantitativa da evidência mais abrangente, incluindo, por exemplo, dados de estudos observacionais. Do ponto de vista quantitativo, essa é a principal publicação disponível que compara a alfafalsidase com a beta-agalsidase.

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

A beta-agalsidase mostrou resultados melhores do que ausência de tratamento para complicações renais, cardiovasculares e cerebrovasculares, obtendo significância estatística. A beta-agalsidase apresentou maior benefício do que a alfafalsidase em todos os desfechos, contudo, obtendo diferença estatisticamente significativa para desfechos cerebrovasculares. Os resultados estão sumarizados na Tabela 7 e na Figura 9.

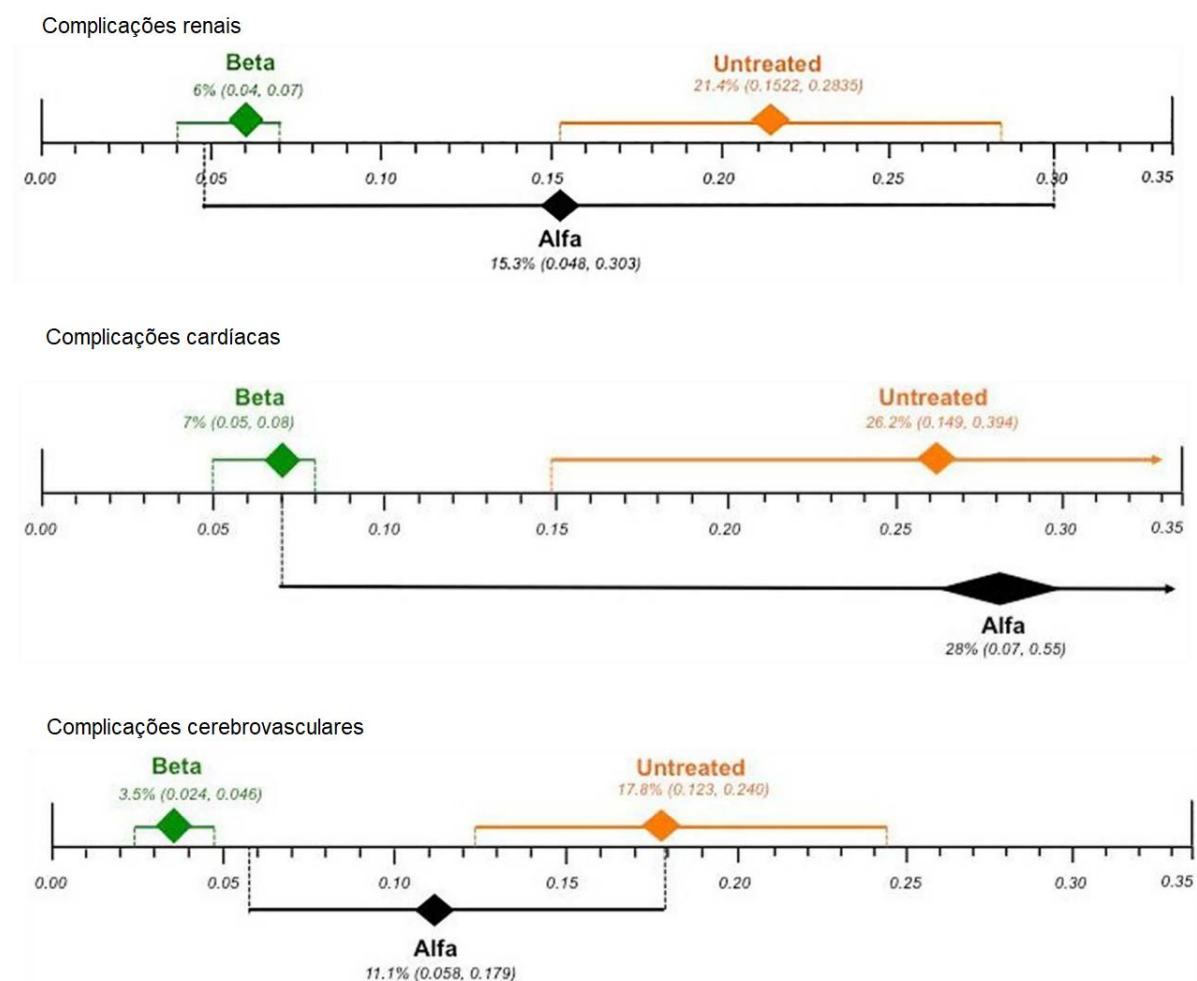
Tabela 7: Resumo dos desfechos avaliado na revisão sistemática de El Dib e colaboradores, 2017.

Desfecho	Beta-agalsidase	Alfafalsidase	Não tratados
Mortalidade	4,4% (IC95% 0,2 a 20%)	9% (IC95% 3 a 16%)	10,8% (IC95% 2,1 a 25,2%)
Complicações renais	6% (IC95% 4 a 7%)	15,3% (IC95% 4,8 a 30,3%)	21,4% (IC95% 15,2 a 28,4%)
Complicações cardiovasculares	7% (IC95% 5 a 8%)	28% (IC95% 7 a 55%)	26,2% (IC95% 14,9 a 39,4%)

Complicações cerebrovasculares	3,5% (IC95% 2,4 a 4,6%)	11,1% (IC95% 5,8 a 17,9%)	17,8% (IC95% 12,3 a 24,4%)
---------------------------------------	----------------------------	------------------------------	-------------------------------

Fonte: Adaptado de El Dib 2017(63)

Figura 9: Resumo dos desfechos avaliado na revisão sistemática de El Dib e colaboradores, 2017.



Fonte: Adaptado de El Dib 2017(63)

Descrição adicional dessa revisão sistemática, juntamente com demais revisões, é apresentada no Apêndice 3.

5.2.5.2. Eng, 2001

Ensaio clínico randomizado duplo-cego avaliando a beta-agalsidase, na dose de 1mg/kg, a cada 2 semanas.(25) Foram randomizados 58 pacientes (29 para o grupo intervenção e 29 para o grupo placebo). Ao final de 20 semanas, entre os pacientes em uso da beta-agalsidase 69% não apresentaram depósitos de globotriaosilceramida em células endoteliais microvasculares após 20 semanas, em comparação com nenhum dos 29 pacientes do grupo placebo ($P<0,001$). Os pacientes do grupo de beta-agalsidase também apresentaram uma diminuição nos depósitos de globotriaosilceramida em células endoteliais microvasculares na pele ($P<0,001$) e no coração ($P<0,001$).

Esse foi o primeiro ensaio clínico randomizado avaliando a tecnologia; concluiu-se que a beta-agalsidase removeu depósitos de globotriaosilceramida em células endoteliais microvasculares nos rins, coração e pele em pacientes com doença de Fabry, revertendo a patogênese das principais manifestações clínicas dessa doença.

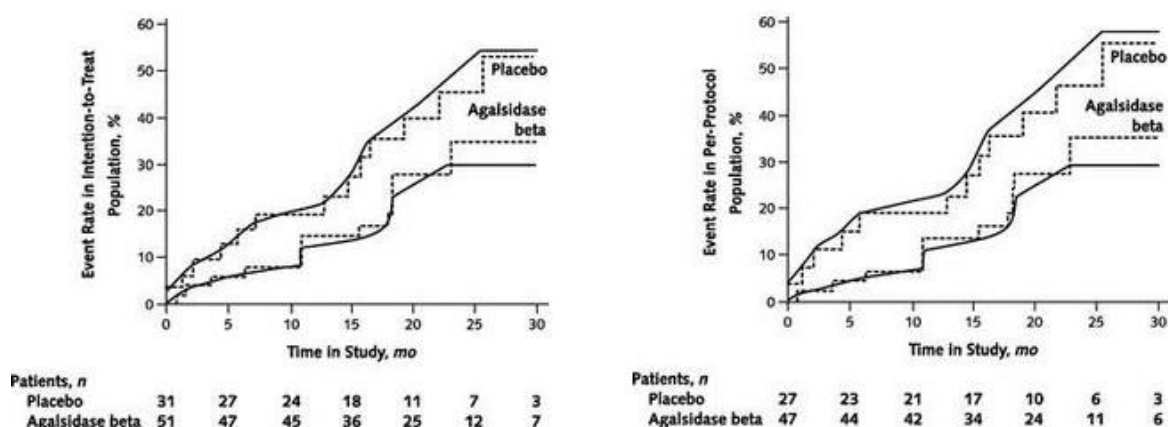
5.2.5.3. Banikazemi, 2007

Ensaio clínico randomizado duplo-cego avaliando a beta-agalsidase, na dose de 1mg/kg, a cada 2 semanas.(65) Foram randomizados 82 pacientes na relação 2:1 (51 para o grupo intervenção e 31 para o grupo placebo), sendo acompanhados por até 35 meses (mediana 18,5 meses), dos quais 74 foram aderentes ao protocolo terapêutico.

O desfecho primário foi o tempo até o primeiro evento clínico (evento renal, cardíaco, cerebrovascular ou morte). Treze (42%) dos 31 pacientes no grupo placebo e 14 (27%) dos 51 pacientes no grupo agalsidase-beta experimentaram eventos clínicos. A análise primária por intenção de tratar mostrou que, em comparação com o placebo, a beta-agalsidase reduziu o tempo até o primeiro evento clínico (HR 0,47; IC 95% 0,21 a 1,03; $P = 0,06$). Análises secundárias de pacientes aderentes ao protocolo mostraram resultados semelhantes e estatisticamente significativos (HR 0,39; IC, 0,16 a 0,93; $P = 0,034$). As curvas de tempo até o evento são apresentadas na Figura 10.

O tratamento foi bem tolerado, com a maioria dos eventos adversos relacionados ao tratamento consistindo reações associadas à infusão, com baixa repercussão clínica, relatadas por 55% dos pacientes no grupo agalsidase-beta e 23% dos pacientes no grupo placebo.

Figura 10: Ocorrência de eventos clínicos em comparação entre beta-agalsidase e placebo, conforme Banikazemi e colaboradores.



Fonte: Banikazemi 2007.(65)

5.2.5.4. Tondel, 2013

Neste estudo foram avaliados 12 pacientes (idade mediana de 16,5 anos, intervalo de 7 a 33 anos) após cerca de 5 anos de tratamento com beta-agalsidase ou alfafalsidase. Foram realizadas biópsias renais na avaliação basal e após de 5 anos (em média) de tratamento com TRE. Foi observada correlação positiva significativa entre a depuração de Gb3 dos podócitos e a dose cumulativa de TRE nos pacientes ($r = 0,804$; $p = 0,002$). Também foi verificado que os pacientes que receberam doses mais altas de TRE (1,0 mg/kg/14d), em comparação ao grupo que recebeu dose de (0,2 mg/kg/14d), apresentaram maior redução em outros parâmetros morfológicos renais, como podócitos ($p = 0,004$), e razão albumina-creatinina ($p = 0,011$).

5.2.6. Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés realizada para cada estudo selecionado é apresentada nas tabelas abaixo:

6. Risco de viés de ensaios clínicos randomizados, avaliado através da ferramenta Rob 2.0

Estudos e desfechos	Viés decorrente do processo de randomização	Viés decorrente de desvios da intervenção pretendida	Viés decorrente da falta de dados	Vieses na mensuração do desfecho	Viés por seleção dos resultados reportados	Risco de viés geral
Vedder et al., 2007 <i>TFG; Proteinúria e níveis creatinina sérica; MVVE e IMVVE; níveis plasmáticos de GL-3; níveis urinários de GL-3</i>	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Vedder et al., 2007 <i>arritmia e fibrilação atrial; desfechos compostos (renais e cardiovasculares); dor</i>	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto
Vedder et al., 2007 <i>Imunogenicidade</i>	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Alto
Vedder et al., 2007 <i>Reações adversas (reações associadas à infusão, hipersensibilidade e alergia)</i>	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Algumas preocupações	Alto

TFG: Taxa de filtração glomerular; AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório; MVVE: Massa ventricular do ventrículo esquerdo; IMVVE: índice da massa ventricular do ventrículo esquerdo; QV: qualidade de vida.

7. Risco de viés de coortes e estudos não randomizados, avaliado através da ferramenta Newcastle-Ottawa Scale

Estudo			Seleção	Comparabilidade		Desfecho		
	Representatividade adequada do grupo exposto	Seleção adequada do grupo não-exposto	Confiança na aferição da exposição	Certeza da exclusão de indivíduos com o desfecho no início do estudo	Ajustamento para confundidores	Aferição adequada do desfecho	Seguimento o longo suficiente para desenvolvimento do evento	Perdas de follow-up
Arends et al, 2018	*	*	*	*	*	*	*	
INFORM	*	NA	*	*	NA	*	*	*
Pisani et al, 2013	*	NA	*	*	NA	*	*	*
Lenders et al, 2018	*	*	*	*	*	*	*	*
Lin et al, 2014		NA	*	*	NA	*	*	*
Ripeau et al, 2017	*	*	*	*	*	*	*	*
Rombach et al, 2012	*	*	*	*	*	*	*	*
Sirrs et al, 2014	*	*	*	*	*	*	*	*
Tsuboi, 2012		NA	*	*	NA	*	*	*
Vedder et al, 2008		*	*	*	**	*	*	
Weidemann et al, 2014	*	NA	*	*	*	*	*	*
Lenders et al., 2021	*	NA	*	*	NA	*	*	
Effraimidis et al., 2021	*	*	*	*	*	*	*	*
Lenders et al., 2022	*	NA	*	*	*	*	*	*
Nowak et al., 2022	*	NA	*	*	*	*	*	*
Van Breemen et al, 2011	*	NA	*	*	*	*	*	*
Tsuboi et al, 2014		NA	*	*	NA	*	*	*
Van der Veen et al, 2018	*	NA	*	*		*	*	*
Kramer et al, 2018	*	NA	*	*	*	*	*	*
Lenders et al, 2016	*	NA	*	*	*	*	*	*
Lenders, 2019 (FASTEX)	*	NA	*	*		*	*	*

NA: não aplicável

5.6.7. Avaliação da qualidade da evidência

Com a limitação de que os estudos consistem em sua maioria de estudos observacionais e de estudos de intervenção não comparados, a qualidade metodológica, em geral, é adequada para os delineamentos propostos.

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

Qualidade da evidência						Sumário de Resultados	
Estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade da evidência	
Desfecho renal							
08 observacionais	não grave	não grave ^a	não grave	não grave	nenhuma	BAIXA ⊕⊕○○	Uma metanálise, reportou-se frequência de eventos renais em 6% (IC95% 4 a 7%) dos pacientes tratados com beta-agalsidase, 15,3% (IC95% 4,8 a 30,3%) dos pacientes tratados com alfafalsidase e 21,4% (IC95% 15,2 a 28,4%) dos pacientes não tratados.(63) Outra revisão sistemática, com dados de TFG em pacientes que fizeram troca de beta-agalsidase por alfafalsidase, mostrou que não houve alteração estatisticamente significativa após a troca de medicamentos (DM -0,52; IC 95% -3,22 a 2,19; p=0,708).(64) Estudos individuais mais recentes com troca de beta-agalsidase para alfafalsidase, mostram variações significativas. A variação da TFG por ano, entre dois acompanhamentos, foi de -2.7 ± 2.8 mL/min/1.73 m² (p < 0,05) no grupo <i>re-switch</i>. No grupo <i>switch</i> a variação foi de -3.3 ± 4.2 mL/min/1.73 m² (p < 0,01). No grupo que só recebeu beta-agalsidase a variação foi de -1.7 ± 3.1 mL/min/1.73 m² (não significativa). (33) Estudos também mostram que benefícios da função renal alcançados com beta-agalsidase são mantidos após a troca para alfafalsidase.(35, 48, 56, 57, 60) Outro estudo mostra não haver diferença entre a diminuição da TFG entre as duas medicações.(54)
Desfecho cardiovascular							
07 estudos observacionais	não grave	não grave ^a	não grave	não grave	nenhuma	BAIXA ⊕⊕○○	Em metanálise realizada, foi verificada frequência de complicações cardiovasculares em 28,0% (IC 95% 7,0 a 55,0) dos pacientes tratados com alfafalsidase, de

							7,0% (IC 95% 5,0 a 8,0) em pacientes tratados com beta-agalsidase e em 26,2% (IC95% 14,9 a 39,4%) dos pacientes não tratados.(63) Outra metanálise que avaliou o IMVE reportou redução de -4,2 g/m² (IC 95% -8,66 a -0,25) após a troca de beta-agalsidase para alfafalsidase.(64) A comparação entre beta-agalsidase em comparação a alfafalsidase no desfecho de diminuição da massa do ventrículo indicou resultado favorável a beta-agalsidase: <i>odds ratio</i> de 2,27 (IC 95% 1,11 a 4,86; p=0,03).(54) Em estudo em que houve switch de beta-agalsidase para alfafalsidase, a massa do ventrículo esquerdo foi similar no momento do switch (106,3±6,2 g/m²) e em 24 meses (106,9±7 g/m²). (48)
--	--	--	--	--	--	--	---

Desfecho cerebrovascular

02 estudos observacionais	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	BAIXA ⊕⊕○○	Em metanálise realizada, foi verificado o desfecho em 3,5% (IC95% 2,4 a 4,6%) dos pacientes tratados com beta-agalsidase, 11,1% (IC95% 5,8 a 17,9%) dos pacientes tratados com alfafalsidase, e em 17,8% (IC95% 2,4 a 4,6%).(63) Um estudo individual mostrou redução do risco de AVC ou ataque isquêmico transitório ao longo do tempo no tratamento com beta-agalsidase (RR 0,20; IC 95% 0,03 a 0,29) e no grupo em que houve troca de beta-agalsidase para alfafalsidase (RR 0,17; IC 95% 0,01 a 0,42).(59)
----------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	---------	---------------	--

Mortalidade

01 estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^b	Nenhuma	MUITO BAIXA ⊕○○○	Em metanálise esse desfecho foi reportado em 4,4% (IC95% 0,2 a 20%) dos pacientes que receberam beta-agalsidase, em 9% (IC95% 3 a 16%) dos pacientes que recebem alfafalsidase e em 10.8% (IC95% 2,1 a 25,2%) dos pacientes não tratados.(63) Houve relato de óbito de onze pacientes durante acompanhamento de cerca de 80 meses (35).
--------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	---------	------------------------	---

Imunogenicidade							
06 estudos observacionais	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	BAIXA ⊕⊕○○	Um estudo de fase IV concluiu não haver diferença na formação de anticorpos entre beta-agalsidase e alfafalsidase Goker-Alpan, 2015.(52) Estudos observacionais mostraram que a presença de anticorpos foi mais prevalente em pacientes tratados com beta-agalsidase (0.2 mg/kg: 83%; 1.0 mg/kg: 89%) em comparação a alfafalsidase mg/kg (43%) (45). Diferença identificada como significativa por Rombach, 2012 (p = 0,025).(42)
Eventos adversos							
04 estudos observacionais	não grave	não grave	não grave	Não grave	nenhum	BAIXA ⊕⊕○○	Foram verificados eventos relacionados a reações de hipersensibilidade à infusão, tanto de beta-agalsidase como alfafalsidase Lin, 2014 e Pisani, 2013.(56, 57) Também ausência de eventos adversos. (39)

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

^b Pequeno número de eventos.

Fonte: elaboração própria.

5.7. Considerações sobre as evidências para a beta-agalsidase

A avaliação da evidência frente a doenças raras é sempre desafiadora, em especial devido ao pequeno número de estudos clínicos randomizados, limitações em seus tamanhos amostrais, e heterogeneidade nos estudos. Nesse contexto, estudos não-randomizados exercem papel importante na avaliação do conjunto da evidência para terapias para essa população. Digno de nota, a efetividade da beta-agalsidase frente a placebo já havia sido documentada previamente através de dois ensaios clínicos randomizados duplo-cego.(27, 65)

Realizamos revisão sistemática de estudos que tratam da comparação dos tratamentos beta-agalsidase e alfafalsidase em pacientes com fenótipo clássico. Foram incluídos 22 estudos, perfazendo 18 estudos; destes, apenas um consistia em ensaio clínico randomizado, o qual avaliou dose 80% menor da corrente indicação de beta-agalsidase. O corpo da evidência primário corresponde a 17 estudos não randomizados, em especial de switch terapêutico.

Em relação a desfechos clínicos, os estudos mostram efeitos que vão em linha com similaridade de eficácia, ou benefício para a beta-agalsidase. Em revisão sistemática identificada, a beta-agalsidase apresentou maior benefício do que a alfafalsidase em desfechos renais (6% vs. 15,3%), em desfechos cardíacos (7% vs. 28%) e em desfechos cerebrovasculares (3,5% vs. 11,1%), com diferença estatisticamente significativa entre as duas terapias para desfechos cerebrovasculares.(63) Já para os desfechos renais e cardíacos, foi observada diferença estatisticamente significativa entre beta-agalsidase e ausência de tratamento, mas não para alfafalsidase e ausência de tratamento. Essas diferenças em relação a desfechos clínicos podem estar relacionadas às diferentes doses entre os medicamentos; a atual dose recomendada de alfafalsidase de 0,2mg/kg pode não possuir a equivalência clínico-farmacológica obtida com 1mg/kg de beta-agalsidase.(33, 35) Além disso, estudos que avaliaram a dose de 0,2mg/kg de beta-agalsidase obtiveram resultados piores do que com a dose de 1mg/kg de beta-agalsidase e semelhante ao resultado obtido com 0,2mg/kg de alfafalsidase.(34) Contudo, com base nas evidências disponíveis, não se pode afirmar que há superioridade da beta-agalsidase, e essa estar relacionada à sua dose diferenciada, apesar de essa ser a hipótese mais provável.

Para esses desfechos, a qualidade da evidência foi considerada como baixa, qualitativamente apontando para pelo menos similaridade entre as duas terapias, com tendência de benefício a favor da beta-agalsidase. Há poucos dados disponíveis sobre mortalidade. Assim, de forma conservadora, no presente dossiê de submissão assumimos equivalência clínica entre as doses, apesar de vermos benefícios adicionais em direção à beta-agalsidase.

Uma limitação foi a ausência de estudos avaliando especificamente a qualidade de vida como desfecho clínico nos estudos de intervenção. Importante salientar que dados de qualidade de vida – e parâmetros de utilidade – estão disponíveis especialmente em estudos observacionais, os quais não diferenciam, no geral, as duas TREs. Digno de nota, os parâmetros de utilidade na recente avaliação da alfa-galsidase pela CONITEC provêm de estudo que não diferencia o tratamento utilizado, com parte relevante sendo atribuída à beta-agalsidase.⁽⁶⁶⁾ Assim, indiretamente o resultado de custo-utilidade para a alfa-galsidase avaliado pela CONITEC também pode ser considerado aplicável à beta-agalsidase.⁽⁵⁾

Em relação a potenciais riscos, a formação de anticorpos parece ser mais comum com beta-agalsidase (qualidade da evidência baixa), contudo sua significância clínica é limitada, não parecendo ter impacto em desfechos clínicos; diferentemente de outras doenças na qual a TRE é indicada, como por exemplo doença de Gaucher, a formação de anticorpos é pouco relevante. A taxa de eventos adversos é semelhante entre os grupos (qualidade da evidência baixa).

6. Avaliação de custo-efetividade



6.1. Contexto

As avaliações econômicas em saúde são definidas como técnicas analíticas formais para comparar diferentes alternativas de ação propostas, levando em consideração custos e consequências para a saúde, positivas e negativas. Essas análises comparativas ponderam os custos dos recursos aplicados e das consequências obtidas em termos de saúde, ajudando nas decisões sobre a priorização de intervenções e a alocação de recursos. Os principais tipos de avaliações econômicas em saúde são:

- Estudos de custo-utilidade: a unidade de medida do benefício clínico é a utilidade, que consiste em uma medida combinada de benefícios em tempo de vida e em qualidade de vida. Os resultados são usualmente apresentados em anos de vida ajustados por qualidade (QALY, do Inglês: quality adjusted life years). Esse tipo de análise econômica é o preferencial quando há diferença no perfil de efetividade e segurança das tecnologias avaliadas, sendo por esse motivo o mais adequado na maioria dos cenários em saúde.
- Estudos de custo-efetividade: as consequências em saúde são aferidas em uma unidade natural de benefício clínico, como por exemplo, anos de vida salvos, número de eventos evitados.
- Estudos de custo-minimização: são um caso particular dos estudos de custo-efetividade, no qual a efetividade das intervenções comparadas pode ser considerada equivalente. A determinação de qual das alternativas implicará menores custos consiste no elemento principal da análise.

No contexto da doença de Fabry podemos considerar a análise de custo-minimização como adequada devido a similaridades em relação à efetividade das duas TRE disponíveis. Importante salientar que, apesar da assunção de similaridade, há dados sugerindo maior efetividade da beta-agalsidase, conforme apresentado na seção de evidências, o que torna a análise de custo-minimização mais conservadora.

Digno de nota, em análise de custo-minimização não são calculadas razões de custo-efetividade incremental, uma vez que ela consiste em zero no modelo (não há efetividade incremental devido à efetividade ser considerada semelhante).

Para o desenvolvimento do estudo de avaliação econômica foram utilizadas as recomendações contidas na diretriz de avaliação econômica do Ministério da Saúde.(67)

6.2. Questão de Pesquisa

Para a presente avaliação, a questão de pesquisa foi definida como: “Qual é a custo-efetividade da beta-agalsidase, comparada a alfa-galsidase, em pacientes com doença de Fabry com fenótipo clássico?”, onde temos os componentes descritos na Tabela 8.

Tabela 8: Componentes da questão de pesquisa.

População	Pacientes com doença de Fabry, fenótipo clássico, com idade igual ou superior a 8 anos.
Intervenção	Beta-agalsidase, 1 mg/kg IV, a cada 2 semanas
Comparação	Alfa-galsidase, 0,2 mg/kg IV, a cada 2 semanas
Desfechos	Diferença de custos por paciente
Tipo de análise econômica	Custo-minimização

Fonte: elaboração própria.

6.3. Metodologia

Foi realizada avaliação econômica sob a perspectiva do sistema de saúde público do Brasil (SUS – Ministério da Saúde), seguindo as orientações da Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil(67).

As definições utilizadas no modelo estão resumidas na Tabela 9, estando apresentadas em detalhe ao longo da seção.

Tabela 9: Definições utilizadas no modelo.

Característica	Definição	Considerações
Tipo de avaliação econômica	Custo-minimização	--
População	Pacientes a partir de 8 anos de idade com doença de Fabry fenótipo clássico.	Estimado consumo de acordo com classificação etária: crianças (8 a 11 anos), adolescentes (12 e 17 anos) e adultos.
Intervenção	Beta-agalsidase, na dose de 1mg/kg	Análise principal considera uso de frascos por paciente (sem compartilhamento), com análise de sensibilidade considerando cálculo por miligramas-equivalente
Comparador	Alfagalsidase, na dose de 0,2mg/kg	---
Cálculo das estimativas	Planilha eletrônica – Microsoft Excel.	---
Perspectiva de custos	Sistema Único de Saúde (pagador)	Utilizados custos de alfagalsidase conforme proposta aceita em sua incorporação.
Horizonte temporal	1 ano	Análise de sensibilidade considerando 5, 20, 40 e 80 anos.
Taxa de desconto	5% ao ano	Taxa de desconto de 5% ao ano não é aplicável ao cenário base (1 ano), sendo aplicável na análise de sensibilidade com 5, 20, 40 e 80 anos de horizonte temporal.
Resultados	Diferença de custos	---
Análise de sensibilidade	Uso de miligramas-equivalente do medicamento e horizonte temporal.	---

Fonte: elaboração própria.

6.3.1. Definição da população em estudo

A população de interesse foi de crianças (a partir de 8 anos), adolescentes e adultos com doença de Fabry e fenótipo clássico da doença. Essa população é semelhante à população para a qual a alfagalsidase foi incorporada, com a exceção da idade de 7 anos, para a qual a beta-agalsidase não possui indicação em bula.(68)

Assumimos uma proporção de 62,2% como sendo do sexo feminino, de acordo com dados de pacientes brasileiros do estudo de Fabry. (14)

Uma vez que o consumo de alfafalsidase e de beta-agalsidase diferenciam de acordo com o peso do indivíduo, consideramos parâmetros populacionais gerais de acordo com o IBGE para definir a proporção e o peso médio entre crianças, adolescentes e adultos.(14)

A distribuição de peso e idade utilizados no modelo está apresentada na Tabela 10 a seguir. Ambas as terapias, alfafalsidase e beta-agalsidase, tem a sua dose dependente do peso dos pacientes, portanto para o cálculo deste parâmetro seguiu-se o racional apresentado no Relatório técnico preliminar de alfafalsidase de novembro de 2022, considerando, portanto, os parâmetros populacionais do IBGE. Especificamente foram consideradas a proporção e o peso médio entre crianças, adolescentes e adultos. A distribuição de peso e idade utilizados no modelo está apresentada na Tabela 10 a seguir. A memória de cálculo para esses parâmetros encontra-se nas planilhas “IBGE – Peso”, “IBGE – Idade” e “Peso vs. Idade” no arquivo contendo a avaliação econômica encaminhada junto ao presente relatório.(69, 70)

Tabela 10: Proporção e peso de pacientes de acordo com classificação etária.

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

Fonte: adaptado a partir de dados IBGE(69, 70)

6.3.2. Definição das intervenções

A intervenção de interesse foi a beta-agalsidase, na dose de 1mg/kg a cada duas semanas, sendo comparada com a intervenção atualmente incorporada (alfagalsidase, na dose de 0,2 mg/kg a cada duas semanas).

Entende-se que os pacientes em uso de qualquer uma das medicações irão receber semelhantes cuidados gerais (acompanhamento clínico e uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina I-ECA), repercutindo em mesmos custos; dessa forma, estes não foram considerados na análise.

O preço proposto para incorporação da beta-agalsidase, conforme apresentado anteriormente, é de R\$ 5.775,00 por frasco com 35mg, sendo o parâmetro utilizado para análise. Para a alfa-galsidase consideramos o preço de R\$ 2.987,00 por frasco de 3,5mg, preço proposto na incorporação, conforme Relatório de Recomendação da CONITEC.(5)

A seguir, na Tabela 11, é apresentado um comparativo em relação às tecnologias.

Tabela 11: Comparação entre custos e doses da alfa-galsidase e da beta-agalsidase.

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

Fonte: elaboração própria.

6.3.3. Descrição do modelo e análises planejadas

O modelo consiste em análise de custo-minimização, baseado na presunção de semelhança na efetividade e nas consequências entre as tecnologias em análise. Ambas as intervenções consistem em terapias de reposição enzimática, com estudos clínicos e de *switch* terapêutico mostrando semelhança entre as drogas, tanto do ponto de vista de efetividade e de segurança. Digno de nota, como apresentada na seção correspondente à síntese de evidências, o corpo de evidência empírica para a beta-agalsidase é mais robusto, com alguns desfechos possuindo tendência para maior benefício da beta-agalsidase em alguns estudos, o que pode ser justificada pela dose enzimática maior.(33, 63) Assim,

considerando que em um cenário em que haja diferenças terapêuticas entre as drogas, o mais provável é que o benefício seja favorável à beta-agalsidase, o que confere a essa análise um caráter conservador. Além disso, ambas as tecnologias necessitam de infusão intravenosa com igual frequência (infusão a cada 14 dias).

Dessa forma, o modelo pressupõe que as consequências tanto do ponto de vista de efetividade, qualidade de vida e custos de administração sejam os mesmos, com o único diferencial sendo o preço. Nesse contexto, consideramos dois cenários para a análise de custo dos medicamentos:

- De acordo com o número de frascos utilizado por paciente, não prevendo compartilhamento de doses, sendo considerada a análise primária;
- De acordo com o uso de miligramas-equivalente da tecnologia (1mg alfaagalsidase equivalendo a 5mg de beta-agalsidase, conforme posologia recomendada), sendo considerada análise de sensibilidade.

Em relação ao horizonte temporal, para comparação de custos consideramos na análise primária a diferença de custos em um ano, com análise de sensibilidade considerando horizonte temporal de 5, 20, 40 e 80 anos. A duração do ano foi de 365,25 dias (52,2 semanas, ou seja, 26,1 infusões das tecnologias). Foi utilizada taxa de desconto de 5% ao ano no modelo, contudo, essa taxa não é aplicável na análise com horizonte temporal de apenas um ano. A ausência de taxa de desconto no primeiro ano, assim como não utilização de correção de meio de ciclo, é justificada pelo formato usual de aquisição de medicamentos para doenças raras, realizada de forma centralizada, com contratos firmados com o Ministério da Saúde visando atender a população-alvo por um ano.

A Tabela 12 sumariza as análises primária e secundária do modelo.

Tabela 12: Composição das análises primária e de sensibilidade do modelo.

	Análise primária	Análises de sensibilidade
Consumo dos medicamentos	Diferença de custos com base no número de frascos por paciente	Diferença de custos com base no consumo de miligramas do medicamento por paciente
Horizonte temporal	Paciente tratado por 1 ano	Paciente tratado por 5, 20, 40 e 80 anos

Fonte: elaboração própria.

6.4. Resultados

6.4.1. Análise principal

Na Tabela 13 apresentamos o consumo e os custos da beta-agalsidase em relação à alfafalsidase.

Tabela 13: Resultados de análise principal de custo-minimização (sem compartilhamento de frascos).

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

Fonte: elaboração própria

Tendo a alfafalsidase e a beta-agalsidase apresentações diferentes, em parte da população, uma possui um custo diferente da outra em função do peso. Como resultante, o custo médio ponderado de cada dose por paciente foi o de R\$ 11.310,46 para a alfafalsidase e de R\$ 11.198,38 com a beta-agalsidase.

O custo anual médio por paciente equivale a R\$ 295.081,94 com a alfafalsidase e de R\$ 292.157,83 com a beta-agalsidase, correspondendo em uma economia anual média de R\$ 2.924,12 por paciente.

6.4.2. Análise de sensibilidade: miligrama-equivalente

Realizamos análise de sensibilidade considerando cenário sem desperdício de medicamento pelo sistema. Os resultados são apresentados na Tabela 14

Tabela 14: Resultados da análise de sensibilidade da custo-minimização (miligramas-equivalente).

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

Fonte: elaboração própria

Nesse cenário, a beta-agalsidase possui um custo anual de R\$ 270.754,58 e a alfagalsidase de R\$ 280.084,48. O uso da beta-agalsidase geraria uma economia anual por paciente de R\$ 9.329,90 para o sistema. Entende-se que o compartilhamento de frascos não ocorreria em 100% dos casos, motivo pelo qual a análise principal baseou-se em um cenário sem compartilhamento de frascos. Entretanto, é sabido que o compartilhamento de frascos de medicamentos de alto custo já ocorre em diversos centros especializados, sendo bastante comum em condições como neoplasias. Assim, como o uso da beta-agalsidase ficará restrito aos centros especializados, entendemos que certo grau de compartilhamento de frascos deverá ocorrer, sendo passível a consideração de que beta-agalsidase irá gerar certo grau de economia ao sistema.

6.4.3. Análise de sensibilidade: diferentes horizontes temporais

Na Tabela 15 apresentamos os custos das tecnologias considerando diferentes horizontes temporais (mais amplos), aplicando taxa de desconto de 5% ao ano. No cenário base (sem compartilhamento de frascos), a economia com o uso da beta-agalsidase em 5, 20, 40 e 80 anos é respectivamente de R\$ 13.293, R\$ 38.263, R\$ 52.684 e R\$ 60.167 por paciente. Considerando o cenário avaliando o custo por miligramas-equivalente, a economia por paciente é de R\$ 42.413, R\$ 122.085, R\$ 168.097 e R\$ 191.975 em respectivamente 5, 20, 40 e 80 anos com o uso da beta-agalsidase em vez da alfagalsidase.

Tabela 15: Análise de custo-minimização considerando diferentes horizontes temporais.

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

Fonte: elaboração própria

7. Análise do Impacto Orçamentário



7.1. Questão de pesquisa

Nessa análise tentamos estimar as consequências financeiras na saúde pública, com a inclusão da beta-agalsidase para o tratamento para pacientes de doença de Fabry fenótipo clássico, como alternativa a já incorporada alfa-galsidase. Assim, nos propomos a responder à seguinte pergunta: **"Qual é o impacto orçamentário no SUS com a incorporação da beta-agalsidase para o tratamento de pacientes com doença de Fabry fenótipo clássico?"**. (Tabela 16)

Tabela 16: Componentes da questão de pesquisa

População	Pacientes com doença de Fabry, fenótipo clássico, com idade igual ou superior a 8 anos, atendidos pelo SUS.
Intervenção	Beta-agalsidase, 1 mg/kg IV, a cada 2 semanas
Comparação	Alfa-galsidase, 0,2 mg/kg IV, a cada 2 semanas
Desfecho	Impacto orçamentário no SUS em 5 anos

Fonte: elaboração própria.

7.2. Metodologia

Foi realizada avaliação econômica sob a perspectiva do sistema de saúde público do Brasil (SUS – Ministério da Saúde), seguindo as orientações da Diretriz metodológica para avaliação de impacto orçamentário no Brasil(71).

Utilizamos a perspectiva do SUS em abrangência nacional para estimar os custos médicos diretos da incorporação da beta-agalsidase no tratamento de pacientes com doença de Fabry fenótipo clássico, entre os anos de 2023 e 2027.

De forma a harmonizar as análises com avaliações recentes da CONITEC, dentro do possível, nos baseamos nos parâmetros utilizados no processo de avaliação da alfa-galsidase, conforme Relatório de Recomendação da CONITEC.(5)

7.2.1. Descrição do modelo

O modelo baseia-se na comparação do cenário atual (de referência), no qual encontra-se incorporada somente a alfafalsidase, com um cenário alternativo, no qual há incorporação de ambas as tecnologias, alfafalsidase e beta-agalsidase. Nesses dois cenários a população alvo para comparação é a mesma.

Outro aspecto relevante é que a beta-agalsidase não amplia a população alvo da alfafalsidase; assim, não é esperado que aumente o número de pacientes em terapia de reposição enzimática, mas sim que a beta-agalsidase compartilhe o mesmo mercado para o qual a alfafalsidase já se encontra incorporada. O modelo vem a representar os custos com cada tecnologia em um horizonte de cinco anos (2023 a 2027).

O escopo do presente estudo de impacto orçamentário e os principais pressupostos adotados na sua realização são apresentados na Tabela 17.

Tabela 17: Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação de beta-agalsidase.

Definição ou Pressuposto	Descrição	Comentários
Perspectiva da análise	SUS, abrangência nacional	Considerando que pacientes da saúde suplementar estejam integralmente custeados pelo SUS.
Custos incluídos	Custos diretos com a TRE	Demais custos considerados idênticos entre as alternativas competitivas (alfafalsidase e beta-agalsidase)
Horizonte temporal	5 anos	Projeções para os anos de 2023 a 2027, relatadas ano a ano
Comparadores	Cenário de referência: alfafalsidase incorporada no SUS Cenário alternativo: alfafalsidase e beta-agalsidase incorporados no SUS	--
População-alvo	Pacientes a partir de 8 anos de idade com doença de Fabry fenótipo clássico.	
Métodos para calcular o impacto orçamentário	Planilha eletrônica para cálculos (Microsoft Excel)	—

Fontes de informações	Bases de dados e relatórios disponíveis publicamente. Dados publicados na literatura científica	Parâmetros alinhados com o Relatório de Recomendação da CONITEC para alfa-galsidase(5)
Apresentação de resultados	Impacto orçamentário apresentado em valor absoluto no SUS, para cada ano e para o combinado dos 5 anos pós-incorporação.	Utilizado valor monetário corrente, sem aplicação de taxa de desconto ou de correção por inflação.

Fonte: elaboração própria

O modelo foi realizado utilizando o Microsoft Excel para Microsoft 365 MSO (Versão 2302 Build 16.0.16130.20332) 64 bits; não foram utilizadas macros nas análises.

7.2.2. Parâmetros populacionais

A melhor estimativa nacional consiste na prevalência de 853 pacientes com doença de Fabry em 2017, de acordo com dados do Instituto Vidas Raras, conforme reportado no Relatório de Recomendação n. 384 da CONITEC.(72) Consideramos também a incidência anual de doença de Fabry equivalente a 1 para cada 117.000 nascidos vivos a partir do estudo de Meikle e colaboradores, com o número absoluto anual de crianças com menos de 12 meses sendo obtido a partir das projeções populacionais do IBGE.(11, 70) Em relação à população com fenótipo clássico, consideramos como sendo 45,9%, de acordo com dados de pacientes brasileiros do registro de Fabry.(14) Os parâmetros populacionais estão apresentados na Tabela 18, em linha com os dados utilizados no processo de avaliação da alfa-galsidase, incorporada pela CONITEC em março de 2023.

Tabela 18: Parâmetros populacionais utilizados na avaliação do impacto orçamentário.

Parâmetro	Valor	Fonte
Casos prevalência da doença de Fabry (2017)	853 pacientes diagnosticados	CONITEC 2018(72)
Incidência anual da doença de Fabry	1/117.000 nascidos vivos	Meikle 2019(11)
Proporção de pacientes com fenótipo clássico	45,9%	Malbouisson 2020(14)
População < 12 meses de idade	2018: 2.978.233 2019: 2.960.946 2020: 2.942.121 2021: 2.921.370 2022: 2.897.539 2023: 2.871.011 2024: 2.843.515 2025: 2.815.222 2026: 2.786.603 2027: 2.757.920	IBGE(70)

Fonte: elaboração própria.

7.2.3. Parâmetros de custos

Foram utilizados os custos dos medicamentos, ponderados para proporção e peso em cada classificação etária, conforme descrito na seção 6.4.1 (Resultados principais da análise de custo-minimização).

Consideramos que os custos de administração dos medicamentos e de acompanhamento clínico são idênticos entre as duas tecnologias. Adicionalmente, tanto no cenário de referência quanto no cenário alternativo o número de pacientes em cuidados usuais e em terapia de reposição enzimática será o mesmo. Dessa forma, para avaliar o impacto orçamentário, é necessário apenas os custos médios, por paciente, de cada tecnologia.

Em linha com o modelo de custo-minimização, utilizamos, no cenário principal, o custo total de frascos por paciente, não considerando compartilhamento de frascos. A análise de sensibilidade realizou estimativa com base na dosagem efetivamente utilizada por paciente (miligramas-equivalente). O consumo do medicamento (em frascos por dose) é apresentado na Tabela 19 para cada classificação etária, conforme tipo de análise. Os custos para a análise primária e para a análise de sensibilidade são apresentados na Tabela 20, com sua estimativa

estando discriminada nas seções de resultado do modelo de custo-minimização (seções 6.4.1 e 6.4.2).

Tabela 19: Consumo de frascos, conforme tipo de análise e classificação etária.

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

Fonte: Elaboração própria

Tabela 20: Custo anual médio por paciente.

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

Fonte: Elaboração própria

7.2.4. Adoção da tecnologia

É importante considerar dois tipos de taxa de adoção:

- Adoção da terapia de reposição enzimática para doença de Fabry (independente do tipo);
- Adoção da beta-agalsidase em relação à alfagalsidase (participação de mercado).

Considerando que a incorporação da alfagalsidase foi recente e o PCDT ainda não foi publicado, no momento da elaboração do presente dossiê a TRE não se encontra efetivamente implementada no SUS. Assim, consideramos que a difusão da TRE irá acontecer ao longo dos próximos anos de forma idêntica no cenário de referência (com somente alfagalsidase) quanto no cenário alternativo (com alfagalsidase e beta-agalsidase). Para a difusão da TRE, consideramos as taxas de adoção apresentadas no Relatório de recomendação preliminar da CONITEC sobre a alfagalsidase, o qual estimou dois cenários de difusão:

- Difusão rápida: de 40 a 90% em cinco anos;
- Difusão lenta: de 10 a 50% em cinco anos.

Levando em conta que já existe um número significativo de pacientes diagnosticados e as necessidades não atendidas dessa população, consideramos a difusão rápida como cenário mais provável, com a difusão lenta sendo utilizado para análise de sensibilidade.

Em relação à participação de mercado, consideramos que haverá taxa semelhante de uso das duas tecnologias, assim, assumimos como sendo de 50% a participação de cada um dos medicamentos.

As taxas de adoção são apresentadas na Tabela 21 e na Tabela 22 para as análises principal e de sensibilidade, respectivamente.

Tabela 21: Taxa de adoção das tecnologias (análise primária – difusão rápida).

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

Fonte: Elaboração própria

Tabela 22: Taxa de adoção das tecnologias (análise de sensibilidade – difusão lenta).

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

Fonte: elaboração própria.

7.3. Resultados

7.3.1. Estimativa da população alvo

Com base nos parâmetros apresentados na seção 7.2.2, estimamos a população-alvo em 461 pacientes no primeiro ano, atingindo 505 pacientes no quinto ano (Tabela 23).

Tabela 23: Estimativa da população alvo.

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

Fonte: elaboração própria.

7.3.2. Análise primária

Estimamos um custo de aproximadamente R\$ 54,4 milhões no primeiro ano e de R\$ 481,3 milhões acumulado em cinco anos no cenário de referência, e de R\$ 54,1 milhões no primeiro ano e de R\$ 478,9 milhões em cinco anos, com a incorporação da beta-agalsidase gerando uma economia de 2,4 milhões no período (Tabela 24).

Tabela 24: Avaliação do impacto orçamentário – análise primária.

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

Valores em reais

Fonte: elaboração própria.

7.3.3. Análise de sensibilidade: miligrama-equivalente

Realizamos análise de sensibilidade considerando cenário sem desperdício de medicamento pelo sistema. Nesse cenário, em cinco anos, temos um custo estimado de aproximadamente R\$ 456,8 milhões no cenário de referência e de R\$ 449,2 milhões no cenário alternativo, gerando uma economia de aproximadamente R\$ 7,6 milhões com a incorporação da beta-agalsidase (Tabela 25).

Tabela 25: Avaliação do impacto orçamentário – análise de sensibilidade (miligramas-equivalente).

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

Valores em reais

Fonte: elaboração própria.

7.3.4. Análise de sensibilidade: difusão lenta

Realizamos análise de sensibilidade considerando cenário com difusão lenta da tecnologia. Mantivemos nessa análise a premissa de ausência de compartilhamento de doses e igual participação de mercado entre as tecnologias no cenário alternativo. Estimamos um custo de aproximadamente R\$ 216,9 milhões acumulado em cinco anos no cenário de referência, e de R\$ 215,8 milhões em cinco anos, com a incorporação da beta-agalsidase gerando uma economia de R\$ 1,1 milhão no período (Tabela 26).

Tabela 26: Avaliação do impacto orçamentário – análise de sensibilidade (difusão lenta da terapia de reposição enzimática).

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

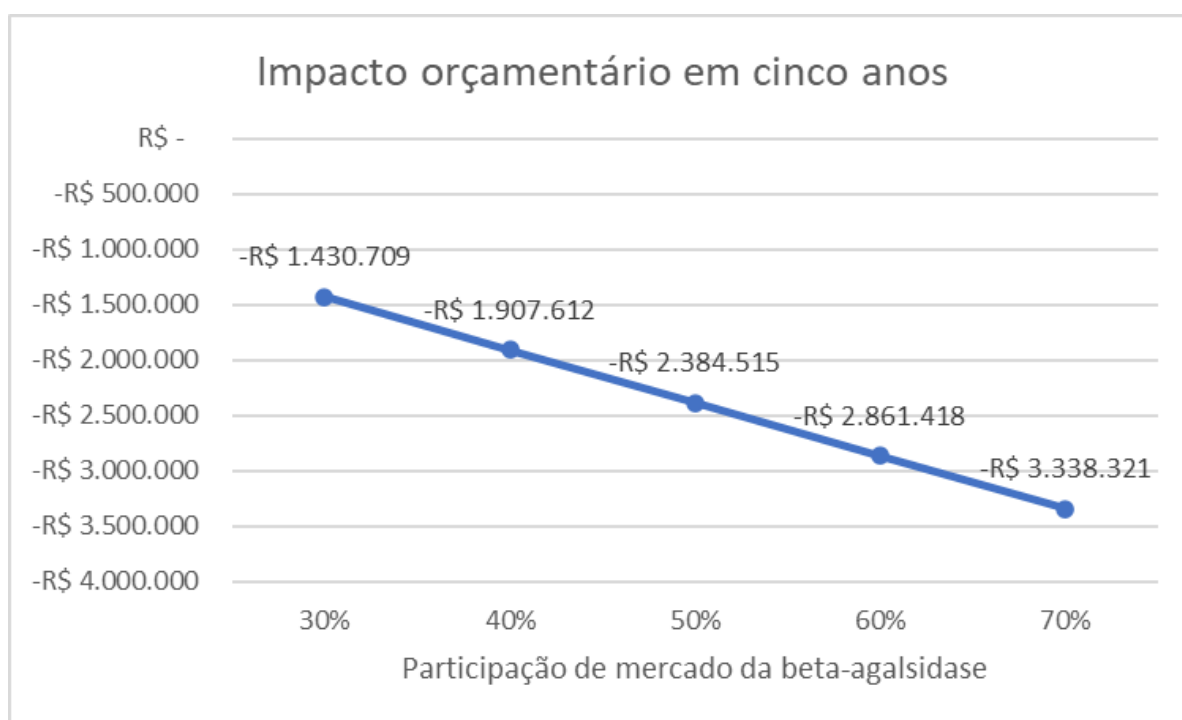
Valores em reais

Fonte: elaboração própria.

7.3.5. Análise de sensibilidade: diferente participação de mercado da beta-agalsidase

O cenário de referência considerava a participação de mercado de 50% para cada uma das TRES. A economia no impacto orçamentário aumenta proporcionalmente com a maior participação de mercado da beta-agalsidase, sendo de aproximadamente R\$ 1,4 milhões e R\$ 3,3 milhões em cinco anos, considerando participação de mercado de 30% e de 70% respectivamente (Figura 11).

Figura 11. Impacto orçamentário em função da participação de mercado da beta-agalsidase



Fonte: Elaboração própria

7.3.6. Análise de sensibilidade: exclusão proporcional de pacientes com 7 anos

Em nossa análise primária de impacto orçamentário, desconsideramos na população pacientes com 7 anos de idade, contabilizando o total de pacientes elegíveis (461 em 2023 e 505 em 2027) como tendo a idade a partir de 8 anos.

Conforme projeção populacional, entre os indivíduos acima de 7 anos de idade (195.829.581 conforme projeção de 2023), 1,52% possuem 7 anos de idade (2.938.653). Retirando essa população da base de pacientes, esperamos um total de 454 pacientes em 2023 e de 497 em 2027. Considerando as premissas do cenário principal de análise (sem compartilhamento de frascos e difusão rápida), estimamos um custo de aproximadamente R\$ 473,9 milhões acumulado em cinco anos no cenário de referência, e de R\$ 471,6 milhões em cinco anos, com a incorporação da beta-agalsidase gerando uma economia de R\$ 2,3 milhões no período (Tabela 27).

Tabela 27: Avaliação do impacto orçamentário – análise de sensibilidade (difusão lenta da terapia de reposição enzimática).

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

Valores em reais

Fonte: elaboração própria.

7.4. Análise de sensibilidade post-hoc: cenário da consulta pública de alfavagalsidase

Em reunião de pre-submissão entre a Sanofi e o DGITS/SCTIE/MS, ocorrida no dia 10 de abril de 2023, o corpo técnico da Secretaria Executiva da CONITEC solicitou que fosse explorado cenário adicional de análise de sensibilidade, utilizando como base as análises apresentadas durante a fase de consulta pública da avaliação da alfavagalsidase (CP nº 92/2022). Tal análise encontra-se em uma planilha de Excel adicional denominada “Análise adicional AIO_beta agalsidase_Fabry_fenotipo classico_Conitec_14abr23”, enviada à Conitec por e-mail no dia 14 de abril de 2023.

Nessa análise consideramos os parâmetros apresentados na Tabela 28. Com exceção do preço da beta-agalsidase e da participação de mercado de cada TRE, todos os parâmetros foram extraídos do dossiê da fabricante da alfavagalsidase e documento submetido por esta na consulta pública nº 92/2022, ambos publicamente disponíveis no site da Conitec. Necessitando cálculo reverso para obter alguns parâmetros, como o custo anual do acompanhamento clínico usual.

Digno de nota, identificamos dois potenciais equívocos na análise apresentada, sendo um deles referente à estimativa populacional e o outro relacionado às estimativas dos custos do cenário nomeado “curva de adoção intermediária” utilizado como comparador na análise de impacto orçamentário apresentada. Estes pontos serão detalhados a seguir.

Com relação ao um potencial equívoco na estimativa populacional em 2022, foram contabilizados neste ano 962 pacientes, porém havia 952 em 2021, e considerando a incidência de 25 casos novos em 2022, espera-se que fossem contabilizados 977 pacientes (ver aba “Parâmetros”). De forma a garantir reprodutibilidade e comparabilidade, na presente análise utilizamos os valores apresentados no dossiê da fabricante da alfavagalsidase e documento submetido na consulta pública.

Tabela 28: Parâmetros populacionais utilizados na avaliação do impacto orçamentário – análise de sensibilidade post-hoc baseada na avaliação da alfafalsidase pela CONITEC.

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

Fonte: Adaptado de Consulta Pública - CONITEC 2023.

Na Tabela 29 apresentamos a projeção populacional, sendo os números idênticos ao apresentado na consulta pública. O custo anual do tratamento, por paciente, está apresentado na Tabela 30, considerando o preço proposto para a incorporação da beta-agalsidase.

Tabela 29: Estimativa populacional - análise de sensibilidade post-hoc baseada na avaliação da alfafalsidase pela CONITEC.

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

Fonte: Adaptado de Consulta Pública - CONITEC 2023.

Tabela 30: Custo anual de tratamento - análise de sensibilidade post-hoc baseada na avaliação da alfafalsidase pela CONITEC.

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

Fonte: Adaptado de Consulta Pública - CONITEC 2023.

Realizamos a análise em três cenários distintos: considerando a incorporação apenas da alfafalsidase (cenário 1), considerando a incorporação apenas da beta-agalsidase (cenário 2) e a incorporação da beta-agalsidase em um cenário de referência no qual a alfafalsidase está incorporada (cenário 3). Sobre isso:

- A incorporação da alfafalsidase leva a um impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 471,2 milhões em cinco anos, enquanto a da beta-agalsidase gera um impacto de aproximadamente R\$ 468,8 milhões (cerca de R\$ 2,4 milhões menor).

- A incorporação da beta-agalsidase, em um cenário no qual a alfavalsidase já se encontra incorporada, leva a uma economia de R\$ 1,2 milhões em cinco anos, considerando participação igual no mercado (50% de participação para cada TRE).

A descrição dos cenários, assim como os resultados resumidos estão apresentados na Tabela 31. Na Tabela 32 estão as estimativas de custos ano a ano para cada cenário.

Conforme exposto anteriormente, encontramos um segundo equívoco nos valores considerados no impacto orçamentário para o cenário nomeado “curva de adoção intermediária” apresentados pelo fabricante. Portanto os dados de impacto orçamentário em 5 anos apresentado na Tabela 31 diferem daqueles apresentados no documento da fabricante submetido na consulta pública, pois observou-se esta inconsistência nos valores do cenário cuidado padrão, dentro da curva de adoção intermediária. Entendemos que o valor do cenário cuidado padrão deveria ser de R\$ 2.739.842,30 e não R\$ 899.090,89, visto que o valor do cenário cuidado padrão deveria ser o mesmo do “cenário de referência” que é o cenário sem a incorporação. Desta forma fizemos a correção destes valores na presente análise. As informações completas quanto a inconsistência observada e como a mesma foi corrigida encontra-se descrito na aba “Parâmetros”.

Tabela 31: Descrição dos cenários e impacto orçamentário em cinco anos - análise de sensibilidade post-hoc baseada na avaliação da alfavalsidase pela CONITEC.

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

Fonte: elaboração própria.

Tabela 32: Resultados da análise do impacto orçamentário - análise de sensibilidade post-hoc baseada na avaliação da alfafalsidase pela CONITEC.

	2023	2024	2025	2026	2027	2023-2027
Cenário 1: Alfafalsidase vs Cuidados usuais						
Cuidados usuais	520.664	534.229	547.882	561.619	575.436	2.739.830
Incorporação alfafalsidase	65.833.084	82.592.180	98.728.714	108.392.870	118.425.310	473.972.158
Impacto orçamentário	65.312.420	82.057.951	98.180.832	107.831.251	117.849.874	471.232.328
Cenário 2: Beta-agalsidase vs Cuidados usuais						
Cuidados usuais	520.664	534.229	547.882	561.619	575.436	2.739.830
Incorporação beta-agalsidase	65.494.599	82.166.911	98.219.887	107.834.029	117.814.547	471.529.972
Impacto orçamentário	64.973.935	81.632.681	97.672.005	107.272.410	117.239.111	468.790.142
Cenário 3: Alfafalsidase e beta incorporadas (participação de mercado de 50% cada) vs apenas alfafalsidase incorporada						
Incorporação alfafalsidase	65.833.084	82.592.180	98.728.714	108.392.870	118.425.310	473.972.158
Incorporação beta e alfa galsidase	65.663.842	82.379.545	98.474.300	108.113.449	118.119.929	472.751.065
Impacto orçamentário	-169.242	-212.635	-254.414	-279.420	-305.381	-1.221.093

Valores em reais

Fonte: elaboração própria.

Comparando esta análise com a análise primária apresentada no item 7.3.2, que indicou uma economia da ordem de R\$ 2,4 milhões em 5 anos, identificamos que há uma convergência na direção dos seus resultados. Portanto, ao utilizar os mesmos parâmetros considerados na análise final de incorporação de alfafalsidase esta análise corrobora as estimativas de que a incorporação de beta-agalsidase promoverá economia de recursos ao SUS.

7.5. Considerações sobre o impacto orçamentário

Na presente avaliação do impacto orçamentário avaliamos o impacto orçamentário da incorporação da beta-agalsidase, juntamente à alfa-galsidase, no tratamento de pacientes com doença de Fabry fenótipo clássico.

Na análise primária, houve economia de aproximadamente R\$ 2,4 milhões em cinco anos. Dessa forma é possível acrescentar uma alternativa terapêutica para a doença de Fabry gerando ganhos financeiros para o SUS, além de adicionar segurança no suprimento da TRE para os pacientes com doença de Fabry, uma vez que dois fornecedores passarão a compartilhar o mercado.

Foi realizada análise de sensibilidade com base em miligrama-equivalente da dose. Nesse contexto, em uma teórica política de compartilhamento de frascos entre pacientes, é esperada economia para o sistema de até R\$ 7,6 milhões em cinco anos. Apesar de não consistir no caso base primário, entendemos que o compartilhamento de frascos de medicamentos de alto custo já ocorre em diversos centros especializados, sendo bastante comum em condições como em neoplasias. Uma vez que o uso da beta-agalsidase ficará restrito a centros especializados, que concentram a maioria dos pacientes de uma região, entendemos que certo grau de compartilhamento de frascos deverá ser aplicado. Contudo, como essa prática implica em maior complexidade nos serviços de saúde, e não há garantia de que na prática o compartilhamento de frascos passe a ocorrer, consideramos que essa maior economia é uma opcionalidade para o sistema, reforçando que, mesmo sem política de compartilhamento, as diferentes análises mostraram benefício monetário para o SUS com a incorporação da beta-agalsidase.

Digno de nota, não consideramos os custos já existentes no SUS com a beta-agalsidase. De acordo com o contrato número 347/2022 do DLOG/SE/MS, foi realizada a aquisição de 5.096 frascos de 35mg de beta-agalsidase, a um custo unitário de R\$ 9.881,50, com valor total de R\$ 50.356.124. Os frascos adquiridos permitem o tratamento de aproximadamente 100 pacientes com doença de Fabry durante um ano. Considerando o custo de aquisição proposto, o mesmo recurso poderá ser utilizado para custear o tratamento de aproximadamente 170 pacientes por ano.

8. Avaliações por outros órgãos e agências de ATS



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

8.1. Reino Unido

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

Apesar de não ter sido avaliada, a terapia está disponível hoje para os pacientes atendidos no NHS por meio do *Adult Fabry Disease Standard Operating Procedures*, o qual estabelece critérios e acesso à TRE no Reino Unido.(73)

8.2. Canadá

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

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

A diretriz da CFDI consiste em um dos mais robustos posicionamentos sobre doença de Fabry.(32) Ela ressalta que a TRE foi a primeira terapia específica da doença desenvolvida para a doença de Fabry e é a opção de tratamento para a qual estão disponíveis os dados mais robustos sobre eficácia e segurança. Adicionalmente, se posiciona claramente a favor de uma alternativa terapêutica no tratamento da doença de Fabry, colocando a beta-agalsidase como primeira linha terapêutica:

Although the standard doses of agalsidase alfa (0.2mg/kg) and agalsidase beta (1.0mg/kg) differ, 5 and 8 year follow up data from the CFDI shows that the overall outcomes of therapy with the two drugs are equivalent and a recent metanalysis indicated stability of renal and cardiac parameters in patients switched from agalsidase beta to agalsidase alfa during the interval of drug shortages. Longer term data from Arends et al and the CFDI show that overall, the two drugs are equivalent in terms of clinical outcomes. However, these more recent data suggest that there may be some advantages of agalsidase beta relative to agalsidase alfa in male Fabry patients with a classic phenotype. (...)

On the basis of these data, agalsidase beta may be considered as the first option in male patients with a classic phenotype who are started on disease specific therapy.

8.3. Austrália

A TRE hoje é fornecida para os pacientes através do Life Saving Drugs Program (LSDP).(74)

8.4. Holanda

Possui ambas as TREs incorporadas. Os pacientes na Holanda são principalmente atendidos na Amsterdam University Medical Center, centro designado para tratamento de Fabry pelas autoridades locais. O protocolo coloca a beta-agalsidase como terapia preferencial no tratamento desses pacientes.(31)

Choice of drug is up to the treating physician and the patient. Given a more robust reduction of the biomarker plasma lysoGb3 and a potential better effect on cardiac hypertrophy and complication rate in agalsidase-beta versus agalsidase-alfa treated patients, in most patients agalsidase-beta will be prescribed.

9. Considerações finais



Nos últimos anos, o Ministério da Saúde vem promovendo avanços no tratamento de pacientes com doenças raras, sendo a incorporação da alfafalsidase um exemplo de oferta de terapia específica a uma população com importantes necessidades não atendidas. A beta-agalsidase consiste em uma alternativa terapêutica que, conforme dados clínicos, apresenta resultados pelo menos semelhantes à alfafalsidase, com evidências observacionais apontando para provável benefício de beta-agalsidase em relação a alfafalsidase, provavelmente relacionada à maior dose da terapia. Digno de nota, alguns posicionamentos, como as diretrizes do Canadá e da Holanda, já colocam a beta-agalsidase como a opção preferencial no tratamento da doença de Fabry. Do ponto de vista clínico, consiste em uma alternativa adicional para os pacientes e sob a ótica de saúde pública sua incorporação aumenta a segurança contra interrupções no fornecimento de uma terapia enzimática visto que haverá dois fornecedores deste tipo de tecnologia.

Do ponto de vista econômico, na análise primária de impacto orçamentário é esperada uma economia ao sistema de saúde de R\$ 2,4 milhões em cinco anos, resultante de um custo médio de tratamento por paciente cerca de 1% menor (economia de R\$ 2.924,12 ao ano). Considerando um cenário de compartilhamento de frascos entre pacientes (análise de sensibilidade) tal economia será de R\$ 7,6 milhões em cinco anos. Apesar de não consistir no caso base primário, entendemos que o compartilhamento de frascos de medicamentos de alto custo já ocorre em diversos centros especializados, sendo bastante comum em condições como em neoplasias. Uma vez que o uso da beta-agalsidase ficará restrito a centros especializados, que concentram a maioria dos pacientes de uma região, entendemos que certo grau de compartilhamento de frascos deverá ser aplicado.

Dessa maneira, acreditamos que disponibilização da beta-agalsidase não apenas permite aos pacientes do SUS com doença de Fabry fenótipo clássico um maior acesso às terapias de reposição enzimática, em linha com direcionamento de diversos outros países, mas também traz a oportunidade de economia ao sistema público de saúde brasileiro.

10. Lista de Materiais Complementares



Apêndice 1 – Revisão sistemática de beta-agalsidase em comparação a placebo

Apêndice 2 - Revisão sistemática original sobre o tratamento da Doença de Fabry com beta-agalsidase.

Apêndice 3 - Revisão sistemática de revisões sistemáticas de beta-agalsidase

Apêndice 4 – Estudos excluídos, com motivos de exclusão da revisão beta-agalsidase em comparação alfa-galsidase.

Apêndice 5 – Bula Anvisa da beta-agalsidase (Fabrazyme®)

11. Referências

1. Desnick RJI, Y. A.; Eng, C. M. Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. α -Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease 2001.
2. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:30.
3. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Relatório técnico n. 574. Alfasidase e Beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry. Outubro de 2020.
4. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Molecular genetics and metabolism. 2018;123(4):416-27.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório técnico. Alfasidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade. Abril de 2023.
6. Ponomareva N, Klyushnikov S, Abramychева N, Malina D, Scheglova N, Fokin V, et al. Alpha-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington's disease. Journal of the neurological sciences. 2014;344(1-2):114-20.
7. El-Abassi R, Singhal D, England JD. Fabry's disease. Journal of the neurological sciences. 2014;344(1-2):5-19.
8. 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. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2009;11(11):790-6.
9. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine (Baltimore). 2002;81(2):122-38.
10. Houge G, Skarbovik AJ. [Fabry disease--a diagnostic and therapeutic challenge]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(8):1004-6.
11. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA. 1999;281(3):249-54.
12. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Human genetics. 1999;105(1-2):151-6.
13. Gilchrist M, Casanova F, Tyrrell JS, Cannon S, Wood AR, Fife N, et al. Prevalence of Fabry disease-causing variants in the UK Biobank. Journal of medical genetics. 2023;60(4):391-6.
14. Malbouisson IW, E.; Laredo, F.; Szacher, M.; Ioschpe, R.; Pandya, S.; PRO44 Characteristics of Fabry Disease Patients in Brazil: a Patient Registry Analysis. Value in Health. 2020;23(Supplement 1):S336.
15. 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;34(3):236-42.
16. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. J Am Soc Nephrol. 2017;28(5):1631-41.
17. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for

diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003;138(4):338-46.

18. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório técnico n. 674. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Fabry. Outubro de 2021.

19. Nowak A, Beuschlein F, Sivasubramaniam V, Kasper D, Warnock DG. Lyso-Gb3 associates with adverse long-term outcome in patients with Fabry disease. *Journal of medical genetics*. 2022;59(3):287-93.

20. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(8):2812-7.

21. Salviati A, Burlina AP, Borsini W. Nervous system and Fabry disease, from symptoms to diagnosis: damage evaluation and follow-up in adult patients, enzyme replacement, and support therapy. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2010;31(3):299-306.

22. Lidove O, Kaminsky P, Hachulla E, Leguy-Seguin V, Lavigne C, Marie I, et al. Fabry disease 'The New Great Imposter': results of the French Observatoire in Internal Medicine Departments (FIMeD). *Clin Genet*. 2012;81(6):571-7.

23. Colomba P, Zizzo C, Alessandro R, Cammarata G, Scalia S, Giordano A, et al. Fabry disease and multiple sclerosis misdiagnosis: the role of family history and neurological signs. *Oncotarget*. 2018;9(8):7758-62.

24. Bottcher T, Rolfs A, Tanislav C, Bitsch A, Kohler W, Gaedeke J, et al. Fabry disease - underestimated in the differential diagnosis of multiple sclerosis? *PLoS one*. 2013;8(8):e71894.

25. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet*. 2001;68(3):711-22.

26. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001;345(1):9-16.

27. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(21):2743-9.

28. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, Daniel P, Sellos-Moura M, Myers M, et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(1):365-70.

29. Silva CAB, Andrade LGM, Vaisbich MH, Barreto FC. Brazilian consensus recommendations for the diagnosis, screening, and treatment of individuals with fabry disease: Committee for Rare Diseases - Brazilian Society of Nephrology/2021. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2022;44(2):249-67.

30. Laney DA, Gruskin DJ, Fernhoff PM, Cubells JF, Ousley OY, Hipp H, et al. Social-adaptive and psychological functioning of patients affected by Fabry disease. *J Inher Metab Dis*. 2010;33 Suppl 3:S73-81.

31. Langeveld MH, C. E.; van-Loon, S. K.; van-der-Veen, S.; el-Sayed, M; Eskes, E. Diagnosis, evaluation and treatment of Fabry disease in the Netherlands. 2020.

32. Sirrs SB, D. G.; Iwanochko, R, M.; Khan, A.; Moore D.; Oudit, G.; West, M. L. . Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2018.
33. Lenders M, Nordbeck P, Canaan-Kuhl S, Kreul L, Duning T, Lorenz L, et al. Treatment switch in Fabry disease- a matter of dose? *Journal of medical genetics*. 2021;58(5):342-50.
34. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JEM, Ormel EE, Bouma BJ, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PloS one*. 2007;2(7):e598-e.
35. Nowak A, Dormond O, Monzambani V, Huynh-Do U, Barbey F. Agalsidase-beta should be proposed as first line therapy in classic male Fabry patients with undetectable alpha-galactosidase A activity. *Molecular genetics and metabolism*. 2022;137(1-2):173-8.
36. Wanner C, Breunig F. Fabry nephropathy and the case for adjunctive renal therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(9):2426-8.
37. Bolsover FE, Murphy E, Cipolotti L, Werring DJ, Lachmann RH. Cognitive dysfunction and depression in Fabry disease: a systematic review. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(2):177-87.
38. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2007;9(1):34-45.
39. Bashorum L, McCaughey G, Evans O, Humphries AC, Perry R, MacCulloch A. Burden associated with Fabry disease and its treatment in 12-15 year olds: results from a European survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):266.
40. Andonian C, Beckmann J, Mayer O, Ewert P, Freiburger A, Huber M, et al. Quality of life in patients with Fabry's disease: a cross-sectional study of 86 adults. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2022;12(4):426-35.
41. Pihlstrom HK, Weedon-Fekjaer MS, Bjerkely BL, von der Lippe C, Orstavik K, Mathisen P, et al. Health-related quality of life in Norwegian adults with Fabry disease: Disease severity, pain, fatigue and psychological distress. *JIMD Rep*. 2021;62(1):56-69.
42. Rombach SM, Aerts JMFG, Poorthuis BJHM, Groener JEM, Donker-Koopman W, Hendriks E, et al. Long-term effect of antibodies against infused alpha-galactosidase A in Fabry disease on plasma and urinary (lyso)Gb3 reduction and treatment outcome. *PloS one*. 2012;7(10):e47805-e.
43. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.
44. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, Mills K, Young E, Winchester B, et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Molecular genetics and metabolism*. 2008;94(3):319-25.
45. 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*. 2011;1812(1):70-6.
46. Effraimidis G, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Lavoie P, Abaoui M, Boutin M, et al. Globotriaosylsphingosine (lyso-Gb(3)) and analogues in plasma and urine of patients with Fabry disease and correlations with long-term treatment and genotypes in a nationwide female Danish cohort. *Journal of medical genetics*. 2021;58(10):692-700.

47. Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2012;14(9):779-86.
48. Ripeau D, Amartino H, Cedrolla M, Urtiaga L, Urdaneta B, Cano M, et al. Switch from agalsidase beta to agalsidase alfa in the enzyme replacement therapy of patients with Fabry disease in Latin America. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(3):173-9.
49. Lenders M, Brand E. Assessment and impact of dose escalation on anti-drug antibodies in Fabry disease. *Frontiers in immunology*. 2022;13:1024963.
50. Lenders M, Brand E. FABry STabilization indEX (FASTEx): Clinical evaluation of disease progression in Fabry patients. *Molecular genetics and metabolism*. 2019.
51. van der Veen SJ, van Kuilenburg ABP, Hollak CEM, Kaijen PHP, Voorberg J, Langeveld M. Antibodies against recombinant alpha-galactosidase A in Fabry disease: Subclass analysis and impact on response to treatment. *Molecular genetics and metabolism*. 2019;126(2):162-8.
52. Goker-Alpan O, Gambello MJ, Maegawa GHB, Nedd KJ, Gruskin DJ, Blankstein L, et al. Reduction of Plasma Globotriaosylsphingosine Levels After Switching from Agalsidase Alfa to Agalsidase Beta as Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. *JIMD Rep*. 2016;25:95-106.
53. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, Clarke JTR, Lemoine K, Doucette S, et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Molecular genetics and metabolism*. 2014;111(4):499-506.
54. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *Journal of medical genetics*. 2018;55(5):351-8.
55. Lenders M, Neußer LP, Rudnicki M, Nordbeck P, Canaan-Kühl S, Nowak A, et al. Dose-Dependent Effect of Enzyme Replacement Therapy on Neutralizing Antidrug Antibody Titers and Clinical Outcome in Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(12):2879-89.
56. Lin H-Y, Huang Y-H, Liao H-C, Liu H-C, Hsu T-R, Shen C-I, et al. 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;77(4):190-7.
57. Pisani A, Spinelli L, Visciano B, Capuano I, Sabbatini M, Riccio E, et al. Effects of switching from agalsidase Beta to agalsidase alfa in 10 patients with anderson-fabry disease. *JIMD Rep*. 2013;9:41-8.
58. Weidemann F, Krämer J, Duning T, Lenders M, Canaan-Kühl S, Krebs A, et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(4):837-49.
59. Krämer J, Lenders M, Canaan-Kühl S, Nordbeck P, Üçeyler N, Blaschke D, et al. Fabry disease under enzyme replacement therapy-new insights in efficacy of different dosages. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(8):1362-72.
60. Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical course of patients with Fabry disease who were switched from agalsidase- β to agalsidase- α . *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2014;16(10):766-72.
61. Lenders M, Canaan-Kühl S, Krämer J, Duning T, Reiermann S, Sommer C, et al. Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction and Switch-2-Year Follow-Up. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(3):952-62.

62. Ortiz A, Kanters S, Hamed A, DasMahapatra P, Poggio E, Maski M, et al. Agalsidase beta treatment slows estimated glomerular filtration rate loss in classic Fabry disease patients: results from an individual patient data meta-analysis. *Clinical kidney journal*. 2021;14(4):1136-46.
63. El Dib R, Gomaa H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PloS one*. 2017;12(3):e0173358.
64. Pisani A, Bruzzese D, Sabbatini M. Switch to agalsidase alfa after shortage of agalsidase beta in Fabry disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. 2017;19(3):275-82.
65. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(2):77-86.
66. 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 technology assessment*. 2006;10(20):iii-iv, ix-113.
67. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TelEDdCe, Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. ed., editor. Brasília: Ministério da Saúde;2014.
68. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Fabrazyme®(beta-agalsidase): [bula do profissional]. Suzano: Sanofi; 2022
69. Brasil. IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. 2010 . Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=245419>.
70. Brasil. IBGE, Coordenação de População e Indicadores Sociais. Projeções da população : Brasil e unidades da federação : revisão 2018. 2020. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101597> . Acessado em 06 de abril de 2023.
71. Ferreira, A. Guidelines for budget impact analysis of health technologies in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2012;28(7).
72. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Relatório técnico n. 384. Alfagalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. 2018.
73. Brown MDC, D.A.; Cleary, D.M.; Collin-Histed, M.T.; Cox, P.T.; Dawson, D.C. . Adult Fabry Disease Standard. Operating Procedures. 2013.
74. Australia. Department of Health and Aged Care. Life Saving Drugs Program (LSDP): Review of Medicines for Fabry disease. Review summary and Expert Panel recommendations. 2023. Disponível em: <https://www.health.gov.au/resources/publications/life-saving-drugs-program-fabry-disease-review-summary-and-expert-panel-recommendations> . Acessado em 10 de abril de 2023.