

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Novembro/2022

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

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Versão preliminar

MARCO LEGAL

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

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

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

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro A, que são avaliados criticamente.

Quadro. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.....	27
Tabela 2 -Qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos com a ferramenta Newcastle-Ottawa	28
Tabela 3 -Certeza da evidência dos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais de acordo.....	29
Tabela 4 -Probabilidades anuais do desenvolvimento de sintomas clínicos em pacientes com Doença de Fabry	32
Tabela 5 -Valores de utilidade por tipo de tratamento.....	35
Tabela 6 -Razão de custo utilidade incremental com o tratamento com alfafalsidase	35
Tabela 7 - Estimativa da população com doença de Fabry no Brasil	37
Tabela 8 -Estimativa da população com doença de Fabry com fenótipo clássico no Brasil	37
Tabela 9 - Número de pacientes com doença de Fabry menores de 18 anos e com 18 anos ou mais	37
Tabela 10 -Dosagens consideradas para análise de impacto orçamentário	38
Tabela 11 -Cenários de taxa de difusão para o uso de alfafalsidase	38
Tabela 12 - Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de alfafalsidase	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -Parâmetros para o diagnóstico da Doença de Fabry	16
Quadro 2 -Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	18
Quadro 3 -Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	20
Quadro 4 . Custo anual do tratamento com o Alfafalsidase para tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com sete anos de idade ou mais.	21
Quadro 5 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e desfechos) elaborada pelo demandante.	21
Quadro 6 -Características dos estudos incluídos	24
Quadro 7 -Resumo das características da análise de custo-utilidade.....	31
Quadro 8 - Resumo das características da análise de impacto orçamentário	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -Diagrama do modelo simplificado.....	32
---	----

Sumário

1. APRESENTAÇÃO	10
2. CONFLITOS DE INTERESSE	10
3. RESUMO EXECUTIVO.....	11
4. INTRODUÇÃO	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	13
4.2. Epidemiologia.....	15
4.3. Diagnóstico.....	15
4.3.1 Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento (DDT) da Doença de Fabry do Ministério da Saúde	16
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	18
5.1 Preço proposto para incorporação	20
5.2 Custo do tratamento.....	21
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	21
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	21
6.2 Avaliação crítica da demanda	23
6.3 Evidência clínica	23
6.3.1 Avaliação da qualidade metodológica e certeza da evidência.....	27
6.3.2 Avaliação da qualidade metodológica e certeza da evidência de estudos observacionais	28
6.3.3 Certeza geral das evidências (GRADE).....	28
6.3.4 Análises críticas das evidências	29
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	30
7.1 Avaliação econômica	30
7.1.1 O modelo.....	31
7.1.2 Parâmetros clínicos.....	32
7.1.3 Parâmetros de custo	33
7.1.4 Críticas ao modelo de custos	34
7.1.5 Parâmetros de efetividade.....	35
7.1.6 Resultados.....	35
7.1.7 Discussão do estudo de custo-utilidade	36
7.2 Impacto orçamentário	36
7.2.1 População	36
7.2.2 Taxa de Difusão	38
7.2.3 Resultados.....	38
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	40
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	40
10. IMPLEMENTAÇÃO.....	41
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
12. Resultado Preliminar	42
13. REFERÊNCIAS	43
14. APÊNDICES.....	50

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 29/07/2022 pela Takeda Pharma sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Alfagalsidase (Replagal®) é indicado para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Fabry, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

Versão preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Alfacalsidase (Replagal®).

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

Demandante: Takeda Pharma Ltda.

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

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

Evidências clínicas: Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida para identificar as evidências disponíveis do uso de alfacalsidase. Foram encontradas 1.951 publicações. Ao final, foram incluídas sete publicações sendo quatro revisões sistemáticas (uma com metanálise) e três estudos observacionais. O tratamento precoce foi associado a melhores resultados renais e cardíacos, em comparação com o início tardio do tratamento. A alfacalsidase apresentou resultados clinicamente significativos, como redução do nível de dor neuropática, melhora na qualidade de vida, função cardíaca e função renal, além de levar ao aumento do *clearance* de Gb3. A qualidade das evidências para tais desfechos foi classificada como moderada a baixa, por meio da ferramenta GRADE.

Avaliação econômica: Foi construído um modelo de Markov comparando o tratamento com alfacalsidase com tratamento de suporte. Utilizando um único dado de sobrevida e de QALY internacional, o custo incremental do uso de alfacalsidase foi de R\$ 4.346.010, traduzidos em uma efetividade incremental de 24,40 QALY. A razão de custo-utilidade incremental foi de R\$ 178.095/QALY. Foram utilizados dados de estudos únicos e internacionais.

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

Experiências internacionais: Não há processos formais de avaliação de tecnologia em saúde para alfacalsidase nas principais agências de avaliação de tecnologias em saúde, como o National Institute of Health and Care Excellence, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee e Scottish Medicines Consortium. A agência francesa, Haute Autorité de Santé, recomendou alfacalsidase positivamente em primeira linha de tratamento para pacientes com doença de Fabry com a pontuação SMR (importante) e ASMR II (importante). Foi encontrada uma recomendação negativa no Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health em 2004 para a população geral de pacientes com DF.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foi detectada uma tecnologia potencial para compor o esquema terapêutico do tratamento de pacientes com 7 anos de idade ou mais com Doença de Fabry de fenótipo clássico. A betagalactosidase, que

apesar de ser uma terapia que está disponível no mercado há um tempo, apenas em 2020 foi incluída a indicação clínica para pacientes acima de 8 anos de idade, pelas agências Anvisa e EMA. Em 2021 o FDA incluiu pacientes acima de 2 anos de idade, na indicação em bula.

Considerações finais: Adicionalmente às evidências clínicas de baixa a moderada qualidade, a avaliação de custo-utilidade e a análise de impacto orçamentário possuem incertezas importantes em relação à definição de custos e cenários de comparação, não ficando claras as vantagens econômicas do alfa-galactosidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com sete anos de idade ou mais sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

Resultado Preliminar: Os membros do plenário, presentes na 11ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 09 de novembro de 2022, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável a incorporação no SUS de Alfa-galactosidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade.

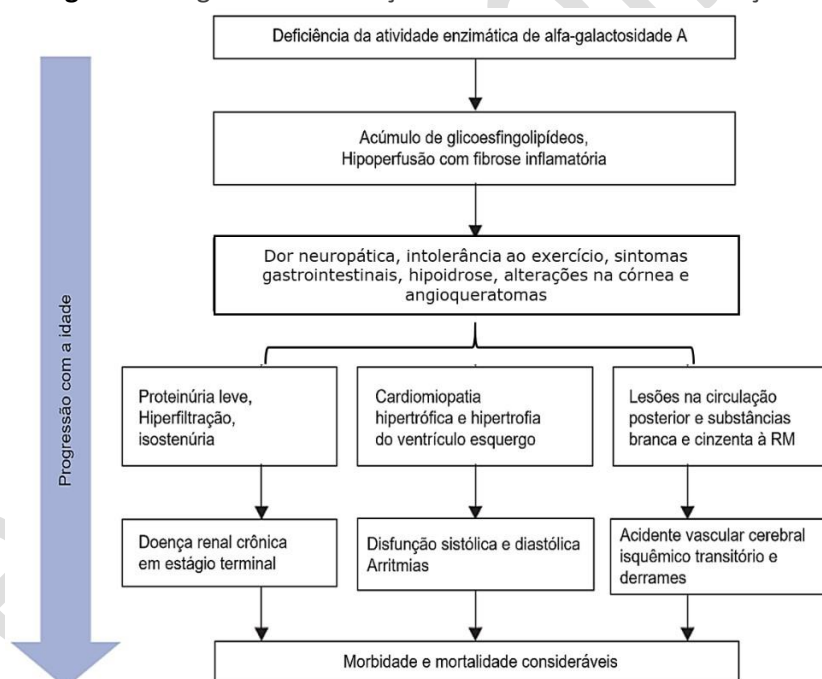
Versão preliminar

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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

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



RM: Ressonância magnética
Adaptado de Zarate et al. (2008) (3)

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2. Epidemiologia

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

No Brasil, não há muitos estudos sobre a incidência ou prevalência da DF. Em 2017 havia 853 pessoas com DF segundo dados do Instituto Vidas raras, organização de familiares e pacientes com doenças raras (25). Até novembro de 2019, 294 pessoas com DF do Brasil haviam sido incluídas no *Fabry Registry*, 111 homens e 183 mulheres. Para ambos os sexos, aproximadamente metade dos pacientes (49,5%) apresentava fenótipo clássico, o que é semelhante ao encontrado para os 6.933 indivíduos com DF incluídos no *Fabry Registry* (26). Esse estudo de registro internacional coleta dados de pessoas com DF desde 2005, atualmente provenientes de 279 centros em diferentes países da América do Norte, América do Sul, Europa, Ásia e Oceania² (NCT00196742).

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

4.3. Diagnóstico

A DF é suspeita em pacientes com sinais diagnósticos específicos, como angioqueratoma na pele ou ectasia vascular na mucosa bucal ou conjuntival (2). O início e a progressão da doença podem ser determinados por diagnósticos clínico, laboratorial e genético. Em relação ao diagnóstico clínico, as anormalidades inespecíficas, mas importantes, indicativas da doença são: neuropatia dolorosa, hipoidrose, insuficiência renal, particularmente se associada a

² Informações disponíveis do ClinicalTrials.gov em 21/06/2022 (NCT00196742).

proteinúria, anormalidades cardíacas como, por exemplo, cardiomiopatia hipertrófica progressiva com disfunção diastólica, arritmias, doenças valvulares e estenoses das artérias coronárias, e acidente vascular cerebral (29). É importante ressaltar que em pacientes pediátricos, da mesma maneira, os sintomas não são específicos, no entanto a dor é o sintoma mais marcante, manifestando-se com fadiga, ansiedade e depressão (13).

Um diagnóstico presumido de DF deve ser confirmado pela descoberta de baixa atividade de alfa-galactosidase A em leucócitos ou fibroblastos. Geralmente, níveis abaixo de 20% do normal já indicam diagnóstico de DF e a atividade abaixo de 35% deve levar à suspeita (30). No entanto, os ensaios de atividade enzimática nem sempre são informativos para mulheres com DF, particularmente aquelas com inativação do X desfavoravelmente distorcida, uma vez que as mulheres geralmente apresentam atividade enzimática ligeiramente reduzida devido à inativação aleatória do cromossomo X (31). A detecção de concentrações plasmáticas e urinárias elevadas de Gb3 e globotriaosilesfingosina (lysoGb3), uma forma desacilada da Gb3, podem ser utilizadas para confirmar o diagnóstico (1,32).

No Brasil, em maio de 2021 foi sancionada a Lei 14.154 que amplia de seis para 53 o número de doenças ou condições avaliadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (teste do pezinho). A lei passou a vigorar em maio de 2022, mas a implementação ocorrerá em cinco etapas com a ampliação escalonada da lista de doenças triadas. Os distúrbios de armazenamento lisossomal serão incluídos na terceira etapa da implementação (33). No Quadro 1 estão sumarizados os parâmetros utilizados para o diagnóstico da DF publicados no consenso de especialistas brasileiros da Sociedade Brasileira de Nefrologia.

Quadro 1-Parâmetros para o diagnóstico da Doença de Fabry

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

* Como por exemplo, dor neuropática, córnea *verticilata* ou angioqueratomas; ** rins, pele e coração; GLA: α-galactosidase A; DF: Doença de Fabry; lysoGb3: globotriaosilesfingosina; GL3: globotriaosilceramida. Adaptado de Silva et al. (2021) (11)

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

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

A terapia de reposição enzimática é o padrão atual de tratamento para pacientes com DF, independentemente da mutação causadora da doença (47,48). O consenso publicado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia recomenda que o tratamento de pessoas do sexo masculino com DF clássica sintomáticos ou assintomáticos sejam tratados assim que possível (idade indicada em bula). Para mulheres, o tratamento deve ser iniciado com a presença de sintoma ou a demonstração de lesão em órgão-alvo (11). Essas recomendações encontram ressonância nas diretrizes elaboradas por médicos líderes de opinião de sete subespecialidades dos EUA (48).

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

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Alfagalsidase (Replagal®) é uma forma recombinante da enzima alfa-galactosidase A e é produzida em linhagem celular humana para conferir um perfil de glicosilação humana que possa influenciar a captação pelos receptores de manose-6-fosfato na superfície das células alvo (49). Alfagalsidase é indicado para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry (49). posologia recomendada para o uso de alfagalsidase é de 0,2 mg/kg a cada duas semanas por infusão intravenosa com duração de até 40 minutos (49).

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

O Quadro 2 apresenta a descrição técnica do Alfagalsidase. No Brasil, a sua aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ocorreu em 2020 (16).

Quadro 2-Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento biológico
Princípio ativo	Alfagalsidase
Nome comercial	Replagal®
Apresentação	Frasco-ampola contendo 3,5 mg (1 mg/mL) de solução injetável de alfagalsidase.
Detentor do registro	TAKEDA PHARMA LTDA. (CNPJ 60.397.775/0001-74)
Fabricante	TAKEDA PHARMA LTDA
Indicação aprovada na Anvisa	indicado para a terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry. Registro: 106390284 (Validade: 07/2029).
Indicação proposta	Tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com sete anos de idade ou mais.
Posologia e Forma de Administração	O tratamento é feito por administração intravenosa de 0,2mg/kg a cada duas semanas. Por ser um tratamento crônico, a interrupção do tratamento deve seguir critérios médicos.
Patente	Patente primária (API) - não aplicável Patente secundária - Método de fabricação (expirou em Apr 2023) Método de fabricação DIV (expirou em Apr 2023)

Fonte: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Replagal. Bulário eletrônico. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/g/?numeroRegistro=106390284>, Acesso em 20 de outubro de 2022.

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes, podendo acarretar em risco à vida por reação anafilática. Este medicamento é contraindicado para menores de 7 anos. **Cuidados e Precauções:** Reações

idiossincrásicas relacionadas à infusão: Em estudos clínicos, 13,7% dos pacientes tratados com REPLAGAL apresentaram reações idiossincrásicas relacionadas à infusão. Quatro de 17 (23,5%) pacientes pediátricos com mais de 7 anos de idade incluídos em ensaios clínicos sofreram no mínimo uma reação adversa de infusão em um período de mais de 4,5 anos de tratamento (duração média de aproximadamente 4 anos). Três de 8 (37,5%) pacientes pediátricos com mais de 7 anos de idade sofreram no mínimo uma reação adversa relacionada à infusão ao longo de um tempo médio de observação de 4,2 anos. De modo geral, a porcentagem de reações relacionadas à infusão foi significativamente menor nas mulheres em comparação aos homens. Os sintomas mais comuns foram tremores, cefaleia, náusea, pirexia, calor e fadiga. Reações sérias à infusão foram relatadas incomumente, os sintomas relatados incluem pirexia, tremores, taquicardia, urticária, náusea/vômito, edema angioneurótico com estreitamento de garganta, estridor laríngeo e edema de língua. Outros sintomas relacionados à infusão podem incluir tontura e hiperidrose. Uma revisão dos eventos cardíacos mostrou que reações à infusão podem estar associadas a eventos cardíacos desencadeados por estresse hemodinâmico em pacientes com manifestações cardíacas pré-existentes relacionadas à doença de Fabry. O início de reações relacionadas à infusão geralmente ocorreu nos primeiros 2-4 meses após o início do tratamento com REPLAGAL, embora reações tardias (após 1 ano) também tenham sido relatadas. Estes efeitos foram reduzidos com o tempo. Em caso de ocorrência de reações leves ou moderadas à infusão, a assistência médica deverá ser buscada imediatamente e as ações apropriadas deverão ser instituídas. A infusão poderá ser temporariamente interrompida (5 a 10 minutos) até que os sintomas cessem e a infusão possa ser posteriormente reiniciada. Reações leves e temporárias podem não necessitar de tratamento médico ou descontinuação da infusão. Além disso, a pré-medicação oral ou intravenosa com antihistamínicos e/ou corticosteróides, de 1 a 24 horas antes da infusão, poderá prevenir reações subsequentes nos casos em que o tratamento sintomático for necessário. **Reações de hipersensibilidade:** Reações de hipersensibilidade foram relatadas. Em caso de reações alérgicas graves ou anafiláticas, a administração de REPLAGAL deverá ser descontinuada imediatamente e o tratamento adequado deverá ser iniciado. Os padrões médicos atuais para tratamento emergencial deverão ser observados. **Anticorpos contra a proteína :** Assim como todos os produtos farmacêuticos proteicos, os pacientes poderão desenvolver anticorpos contra a proteína. Foi observada resposta de baixo título de anticorpos IgG em aproximadamente 24% dos pacientes do sexo masculino tratados com REPLAGAL. Com base em dados limitados, esta porcentagem foi menor (7%) em pacientes pediátricos do sexo masculino. Estes anticorpos IgG se desenvolveram aproximadamente após 3-12 meses de tratamento. Após 12 a 54 meses de terapia, 17% dos pacientes tratados com REPLAGAL ainda eram positivos para anticorpos, enquanto 7% apresentaram evidências de desenvolvimento de tolerância imunológica, com base no desaparecimento dos anticorpos IgG com o tempo. Os demais 76% permaneceram negativos para anticorpos em todos os momentos. Em pacientes pediátricos com mais de 7 anos de idade, 1/16 pacientes do sexo masculino eram positivos para anticorpos IgG anti-alfagalsidase durante o estudo. Nenhum aumento aparente da incidência de efeitos adversos foi observado para este paciente. Em pacientes pediátricos com menos de 7 anos de idade, 0/7 pacientes do sexo masculino eram positivos para anticorpos IgG anti-alfagalsidase. Achados de anticorpos IgE em níveis limítrofes, não associados com anafilaxia, foram observados em estudos clínicos em um número bastante limitado de pacientes.

Gravidez (Categoria B) e Lactação: Existem informações muito limitadas sobre mulheres grávidas que utilizaram REPLAGAL. Estudos em animais não indicam efeitos deletérios diretos ou indiretos em relação à gestação ou desenvolvimento embrionário/fetal, quando expostos durante a organogênese (ver: Dados de Segurança Pré-clínica). Não se sabe se REPLAGAL é excretado no leite humano. Recomenda-se cautela ao prescrever a gestantes ou lactantes. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Pacientes geriátricos:** Estudos em pacientes com mais de 65 anos não foram realizados e nenhum regime de dose pode atualmente ser recomendado a estes pacientes, uma vez que a segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas. **Pacientes pediátricos:** A experiência em crianças é limitada. Nenhum regime de dose em crianças de 0-6 anos de idade pode atualmente ser recomendado, uma vez que a segurança e a eficácia ainda não foram suficientemente estabelecidas. Em estudos clínicos em crianças e jovens entre 7 e 18 anos, que receberam REPLAGAL 0,2 mg/kg a cada duas semanas, não foram observados achados inesperados de segurança. Os dados clínicos são limitados e, atualmente, não permitem a recomendação de um regime de dose ideal nesta população (ver: Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas). **Pacientes com insuficiência renal:** Não é necessário ajuste de dose para pacientes com comprometimento renal. A presença de lesão renal extensa (TFG <60 mL/min) poderá limitar a resposta renal à terapia de reposição enzimática. Há dados limitados disponíveis em pacientes sob diálise ou após transplante renal, e nenhum ajuste de dose é recomendado.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: REPLAGAL não deverá ser administrado concomitantemente com cloroquina, amiodarona, benoquina ou gentamicina, uma vez que estas substâncias apresentam potencial de inibição da atividade intracelular de α galactosidase. Uma vez que a α -galactosidase A é uma enzima, seria uma candidata improvável para interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450. Em estudos clínicos, medicamentos para a dor neuropática (como carbamazepina, fenitoína e gabapentina) foram administrados concomitantemente à maior parte dos pacientes, sem qualquer evidência de interação.

5.1 Preço proposto para incorporação

O preço proposto pelo demandante para a incorporação é de R\$ 2.987,00, oferta inferior ao preço praticado em compras públicas pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde (**Quadro 3**).

Quadro 3-Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 0%) ²	Preço praticado em compras públicas (DLOG)
Frasco-ampola contendo 3,5 mg (1 mg/mL) de solução injetável de alfa-galactosidase	R\$ 2.987,00	R\$ 4.592,30	R\$3.934,24(18500 frascos)

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê.

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) – disponível em: < file:///C:/Users/Usuario/Downloads/LISTA_CONFORMIDADE_PMGV_2022_10_v1.pdf >. Consulta realizada em 15/10/2022.

³ preço apresentado no Banco de preços e Siasg, <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>

5.2 Custo do tratamento

Uma vez que a indicação do tratamento é para pessoas acima de 7 anos, o custo do tratamento com alfafalsidase pode variar de R\$ 155.324,00 a R\$ 310.648,00 por ano, a depender da posologia recomendada.

Quadro 4. Custo anual do tratamento com o Alfafalsidase para tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes com sete anos de idade ou mais.

Posologia	Preço unitário proposto pelo demandante	Quantidade anual do medicamento (ano 1) ¹	Custo anual do tratamento (ano 1)	Quantidade anual do medicamento (anos subsequentes)	Custo anual do tratamento (anos subsequentes)
Uso de 0,20 mg/kg	R\$ 2987,00	52 a 104	R\$ 155.324,00 a R\$ 310.648,00	52 a 104	R\$ 155.324,00 a R\$ 310.648,00

¹ Ano-calendário correspondente a 52 semanas.

¹ variação entre pessoas de 07 a 75 anos

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste Relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela TAKEDA PHARMA Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Alfafalsidase (Replagal[®]) é indicado para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Fabry, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

A pergunta de pesquisa estruturada pelo demandante para nortear sua revisão da literatura é detalhada no

Quadro 5

Quadro 5- Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e desfechos) elaborada pelo demandante.

População	Indivíduos com diagnóstico confirmado de doença de Fabry com sete anos de idade ou mais
Intervenção (tecnologia)	Alfafalsidase
Comparador	Placebo ou tratamento de suporte ou sem braço de comparação
Desfechos (Outcomes)	Eficácia, segurança, efetividade e qualidade de vida relacionada à saúde
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas (com ou sem metanálise), estudos observacionais

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

De acordo com o demandante, A estratégia de busca foi elaborada de acordo com a base a ser pesquisada utilizando termos *Medical Subject Headings* (MeSH), ou correlatos, e sinônimos correlatos (em inglês, *entry-terms*) para localizar e recuperar as evidências disponíveis.

Além disso, as possíveis variações gráficas utilizadas no inglês britânico e americano foram utilizadas na estratégia de busca para aumentar a sensibilidade da busca. A busca foi realizada no dia 31/05/2022 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), EMBASE (*Excerpta Medica dataBASE*), Cochrane Library, LILACS (*Latin American and Caribbean Health Science Literature*) e Web of Science. Adicionalmente, buscas manuais foram feitas em todas as referências dos estudos incluídos, com o intuito de capturar todas as publicações que avaliaram o uso da alfafalsidase. As pesquisas incluíram estudos publicados até maio de 2022.

As estratégias eram compostas por termos como “alfa agalsidase”, “agalsidase alfa”, “replagal”, combinados com operador OR. Não foram aplicadas restrições de idioma ou data de publicação. As estratégias de busca e o fluxograma da seleção dos estudos pelo demandante constam nos Anexos 1 e 2, respectivamente.

Os critérios de inclusão informados foram: a população-alvo selecionada consistiu em pessoas com diagnóstico confirmado da doença de Fabry com sete anos de idade ou mais. Seguindo as recomendações das "Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde" (51), priorizou-se a seleção de revisões sistemáticas de maior qualidade.

Foram considerados para inclusão estudos observacionais do tipo coorte (prospectivo ou histórico) e ensaios clínicos randomizados, ou não publicados após da data de busca das revisões encontradas. Foram excluídos estudos *in vitro* ou com modelos animais, opiniões de especialistas, resumos de congressos e revisões narrativas foram excluídos. Além disso, que apresentassem qualquer outra característica fora do especificado na pergunta PICOS tornaram os estudos ineligiáveis.

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

Ao todo, quatro RSL e três estudos observacionais foram incluídos. Duas revisões avaliaram o uso da alfafalsidase em homens com fenótipo clássico da DF, sendo elas conduzidas entre 2012 e 2019 (63,64,68). Uma revisão sistemática de 2017 avaliou os efeitos da alfafalsidase em pacientes pediátricos (61) e a outra avaliou os efeitos da terapia em pacientes do sexo feminino (62).

Cada uma dessas revisões foi descrita individualmente, com detalhamento do objetivo, do desenho e dos principais resultados. Tendo em vista que não houve a priorização de revisões com escopos diferentes, melhor qualidade metodológica e/ou maior atualização das buscas na literatura, o relato dos resultados ficou repetitivo. Nesse contexto, a busca na literatura foi atualizada no dia 10/10/2022 não tendo retornado nenhuma nova publicação.

Para avaliação crítica das nove revisões sistemáticas incluídas, o demandante utilizou a ferramenta *A Measurement Tool to Assess Reviews (AMSTAR-2)*. Foram anexadas as fichas de avaliação de cada estudo, informando a classificação final de qualidade metodológica (a maioria criticamente baixa). Já a avaliação da qualidade de evidência por desfecho foi realizada a partir do sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*, conforme preconizado pelas diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde (18).

6.2 Avaliação crítica da demanda

Houve coerência entre a pergunta PICO, a estratégia de busca e os critérios de inclusão e exclusão dos estudos adotados pelo demandante. Contudo, a equipe de pareceristas optou por inserir estudos em crianças, sem especificar a faixa etária, saindo do escopo da demanda. Tendo em vista que não foram identificados ensaios clínicos com comparação direta, priorizou-se as revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e também estudos observacionais. Neste aspecto há de se detalhar que a qualidade metodológica dos artigos não foram bem avaliadas. Optou-se por manter os estudos observacionais, uma vez que por se tratar de doença rara há escassez de ensaios clínicos estabelecidos.

6.3 Evidência clínica

As evidências clínicas sobre eficácia e segurança do Alfacalsidase para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Fabry foram provenientes de quatro revisões sistemáticas e três estudos observacionais conforme apontado no

Quadro 6. Uma característica importante é que apenas o estudo de Dib (2016) utilizou um comparador, no caso o placebo. Esse mesmo estudo foi o único a utilizar de metanálise.

Quadro 6-Características dos estudos incluídos

Autor, ano	Tipo de estudo	Pacientes (n)	comparadores	Principais resultados
Spada et al. (2019) (61)	RSL	Pacientes pediátricos (62)	Sem comparador	-Níveis de Gb3: houve redução nos níveis plasmáticos e urinário; -Desfechos renais: não houveram diferenças significativas -Desfechos cardíacos: diminuição não estatisticamente significativa em pacientes do sexo masculino na massa do ventrículo esquerdo e nos resultados do eletrocardiograma -Desfechos de dor: melhora estatisticamente significante. Não houve mudanças estatisticamente significativas nos resultados gastrointestinais, na avaliação do teste de tolerância ao exercício e na função auditiva.
Germain et al. (2019) (62)	RSL	Pacientes do sexo Feminino (62)	Sem comparador	Desfechos importantes: -Níveis de Gb3: redução significativa em níveis plasmáticos e urinários; -Desfechos renais: não houveram diferenças significativas -Desfechos cardíacos: diminuição estatisticamente significativa da massa do ventrículo esquerdo e espessura da parede ventricular esquerda -Desfechos de dor: melhora estatisticamente. Não houve mudanças significativas nos resultados gastrointestinais nem na avaliação do teste de tolerância ao exercício.
Dib et al. (2016)(63)	RSL + MA	Pacientes do sexo masculino fenótipo clássico (41)	Placebo	Níveis de Gb3: Alterações na concentração de Gb3 no plasma e tecido. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento na concentração plasmática de Gb3 (-2,07; IC 95% -6,64 a 2,50) entre os grupos de tratamento em relação às subcategorias: sedimento urinário Gb3 (-812,00; IC 95% -1897,83 a 273,83) e rim (-2,50; IC 95% -9,47 a 4,47).
Germain et al. (2019) (64)	RSL	Pacientes adultos do sexo masculino (64)	Placebo/sem comparador	Desfechos críticos: -Qualidade de vida: melhoras na qualidade de vida. Desfechos importantes -Níveis de Gb3: redução significativa em níveis plasmáticos e urinários; redução não estatisticamente significativos em células renais e cardíacas; -Desfechos renais: redução significativa da TFGe no grupo placebo em comparação a alfacalsidase; Sem diferença nos níveis de albuminúria e proteinúria. -Desfechos cardíacos: diminuição estatisticamente significativa da massa do ventrículo esquerdo e espessura da parede ventricular esquerda. -Desfechos de dor: melhora estatisticamente ou melhoras não estatisticamente significativa em acroparestesias.

				Diminuição estatística ou nenhuma mudança na sudorese; Diminuição estatisticamente significativa na densidade das fibras nervosas intraepidérmicas; Melhora no limiar de frio/quente; Melhora estatisticamente significativa em sintomas vestibulares/auditivos e estabilização da audição; Diminuição no fluxo cerebral; e, melhora de dor abdominal, constipação, náuseas e vômitos
Sasa et al. (2019) (65)	Estudo fase IV	Pacientes homens com fenótipo clássico (238)	Sem comparador	Desfechos críticos -Qualidade de vida: Não foi observada diferença entre a linha de base e a última visita, 3 anos Desfechos renais: Redução no número de pacientes que receberam diálise após o início do registro; - Níveis de Gb3: Redução significativa nos níveis plasmáticos de Gb3 nos pacientes sem terapia prévia de TRE e manutenção nos pacientes com terapia prévia; Aumento significativo nos níveis após um ano, mas redução após três anos de acompanhamento; Redução significativa nos níveis plasmáticos de Gb3 entre a primeira e a última consulta; Redução nos níveis urinários de Gb3 entre a primeira e a última consulta; - Desfechos renais: variação na TFG _e entre -2,88 e +1,00 (mL/ min/ 1,73m ²); - Desfechos cardíacos: aumento no índice de massa ventricular esquerda apenas após quatro anos de tratamento; Segurança Medicamento bem tolerado em que cerca de 2,9% dos pacientes apresentaram eventos adversos graves
Parini et al. (2020) (66)	Observacional/coorte	Pacientes adultos do sexo masculino	Sem comparador	As pontuações médias±DP do FOS-MSSI na linha de base aumentaram com a idade de 9,8±7,2 na coorte 1 para 24,7±11,4 na coorte 3. A coorte 3 apresentou o valor da média±DP da linha de base mais baixo para TFG _e (87,1±29,0 mL/min/1,73m ²) e valores de média ± DP mais altos para proteinúria (801,9 ± 952,6 mg/dia) e iMVE (56,7 ± 16,0 g/m ² ,7) entre as três coortes. A avaliação das taxas médias anuais de alteração na TFG _e , proteinúria e iMVE não revelou diferenças significativas em nenhum parâmetro para a coorte 1. Para a coorte 2, a proteinúria e o iMVE permaneceram estáveis, enquanto a TFG _e se deteriorou significativamente anualmente (-1,12 mL/min/1,73m ² ; p<0,001). A coorte 3 demonstrou deteriorações anuais significativas na TFG _e (-2,60 mL/min/1,73m ² ; p<0,001), proteinúria (+34,10 mg/dia; p<0,001) e iMVE (+0,59 g/m ² ,7; p=0,001).

Feriozzi et al. (2020) (67)	Observacional	Pacientes adultos do sexo masculino e feminino	Sem comparador	<p>O risco de evento cardiovascular foi maior no subgrupo com HVE versus iMVE normal no início do estudo (HR = 1,57; IC 95%, 1,21-2,05; p < 0,001), mas o risco de evento renal foi semelhante entre os 2 subgrupos (HR = 1,90; IC 95%, 0,94-3,85; p = 0,074).</p> <p>Entre os 1.093 pacientes (551 homens; 542 mulheres) com dados de TFGe disponíveis, 433 (40%) tiveram TFGe baixa e 660 (60%) tiveram uma TFGe normal na linha de base.</p> <p>O subgrupo com TFGe baixa no início do estudo teve um risco significativamente maior de um evento cardiovascular (HR = 1,33; IC 95%, 1,04–1,70; p = 0,021) ou um evento renal (HR = 5,88; IC 95%, 2,73–12,68 ; p < 0,001) em comparação com pacientes com TFGe normal no início do estudo.</p>
-----------------------------	---------------	--	----------------	---

6.3.1 Avaliação da qualidade metodológica e certeza da evidência

A avaliação da qualidade metodológica das quatro revisões sistemáticas incluídas foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR-2 (58). Dentre elas, três foram consideradas com qualidade criticamente baixa por apresentarem um ou mais problemas críticos relacionados com a revisão sistemática, como por exemplo, não listarem os estudos que foram excluídos e não realizarem a avaliação da qualidade metodológica dos estudos clínicos incluídos a partir de uma ferramenta adequada (64,68). A revisão realizada por Dib et al. 2016 (63) foi classificada com qualidade alta, se adequando a todos os critérios estabelecidos pela ferramenta de avaliação da qualidade metodológica. Os resultados completos estão apresentados na **Tabela 1**, por outro lado há de se observar que o mesmo autor em seu estudo possui um baixo quantitativo populacional estudado.

Tabela 1-Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas de acordo com a ferramenta AMSTAR-2

Autores	Dib et al. 2016	Spada et al. 2019	Germain et al. 2019	Germain et al. 2019
Domínio				
1 - As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim	Sim
2 - O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? (crítico)	Sim	Sim	Sim	Sim
3 - Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim
4 - Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? (crítico)	Sim	Não	Não	Não
5 - Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim	Não	Não	Não
6 - Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Não	Não	Não
7 - Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões? (crítico)	Sim	Não	Não	Não
8 - Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim	Sim	Sim	Sim
9 - Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? (crítico)	Sim	Não	Não	Não
10 - Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim	Não	Não	Não
11 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados? (crítico)	Sim	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
12 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
13 - Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão? (crítico)	Sim	Não	Não	Não
14 - Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Não	Não	Não
15 - Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? (crítico)	Sim	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
16 - Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim
Pontuação total do estudo (de 16)	16	5	5	5
Qualidade metodológica geral (C=Criticamente baixa, B=Baixa, M=Moderada, A=Alta)	A	C	C	C

Adaptado de Shea et al. 2017 (58)

6.3.2 Avaliação da qualidade metodológica e certeza da evidência de estudos observacionais

A qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos foi realizada de acordo com a ferramenta Newcastle-Ottawa (57). Os estudos foram classificados como de qualidade moderada por não apresentarem um grupo comparador, no entanto todos os outros critérios estabelecidos pela ferramenta estavam adequados. O resultado da avaliação é apresentado na **Tabela 2**.

Tabela 2-Qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos com a ferramenta Newcastle-Ottawa

Domínio	Item	Sasa et al. (2019)	Parini et al. (2020)	Feriozzi et al (2020)
Seleção	Representatividade da coorte exposta	*	*	*
	Seleção da coorte não-exposta	-	-	-
	Determinação da exposição	*	*	*
	Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	*	*	*
Comparabilidade	Comparabilidade das coortes na base do desenho ou análise de controle para fatores de confusão	-	-	-
Desfechos	Avaliação do desfecho	-	-	-
	Acompanhamento longo suficiente para os desfechos observados ocorrerem	*	*	*
	Adequação do acompanhamento das coortes	*	*	*
	Classificação	Qualidade moderada	Qualidade moderada	Qualidade moderada

Adaptado de Wells et al. 2014 (57)

6.3.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza da evidência foi avaliada utilizando a ferramenta GRADE (59). A qualidade da evidência dos estudos observacionais foi classificada como de baixa qualidade, tanto para os desfechos críticos (qualidade de vida, mortalidade e segurança) quanto para os desfechos importantes (níveis de Gb3, desfechos renais e cardíacos).

É importante ressaltar que estudos observacionais já iniciam no sistema GRADE com qualidade baixa, uma vez que o ponto de partida da avaliação da qualidade da evidência é o delineamento de pesquisa. A certeza da evidência dos estudos observacionais incluídos na revisão sistemática está apresentada na **Tabela 3**.

Tabela 3-Certeza da evidência dos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais de acordo

Avaliação da Certeza								
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Certeza	Importância
Qualidade de vida								
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Mortalidade								
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Segurança								
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Níveis de Gb3								
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Desfechos renais								
3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Desfechos cardíacos								
3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

6.3.4 Análises críticas das evidências

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

A metanálise realizada por Dib et al. (2016) (63), em uma inspeção nos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo incluídos por Dib et al. (2016) (63), quais sejam os estudos conduzidos por Schiffmann et al. (2001) (69) e Hughes et al. (2008) (70), mostraram que a pontuação média da gravidade da dor neuropática, utilizando o BPI, diminuiu, e que o uso da alfafalsidase estava relacionado a melhora da qualidade de vida considerando o desfecho dor, todavia apenas o primeiro estudo foi destacado com qualidade.

O estudo conduzido por Parini et al. (2020) (66) demonstrou alfafalsidase está associada à atenuação da doença renal e cardíaca progressiva relacionada à DF em pacientes que iniciaram o tratamento entre 18 e 30 anos de

idade. Além disso, os dados sugerem que esse efeito pode ser ainda mais pronunciado em pacientes iniciando TRE antes dos 18 anos. O que reforça a ideia de iniciar o tratamento precocemente para obter uma desaceleração da progressão da doença.

Germain et al. (2019) (62,64) e Spada et al. (2018) (61) avaliaram o uso da alfafalsidase em homens, mulheres e crianças, em três revisões sistemáticas distintas, na qual os principais estudos clínicos foram incluídos, bem como estudos observacionais. Por meio dessas revisões, os autores demonstraram que o uso de alfafalsidase está associado a diminuição dos níveis plasmáticos, urinários e em diferentes tipos de células renais e cardíacas de Gb3. Além disso, o uso de alfafalsidase foi associado, a redução e estabilização da massa ventricular esquerda e a espessura da parede cardíaca, a melhora da sudorese, dos sintomas gastrointestinais, da dor e da qualidade de vida relacionada a dor.

É importante salientar que, que os estudos não realizarem a avaliação de desfechos considerados críticos (como sobrevida e número de eventos clínicos como número de pacientes com doença renal crônica em estágio final ou com arritmia) e inclusive esse reflexo na falta de tais desfechos tornou frágil a avaliação econômica do estudo.

A partir da avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas, três apresentaram uma baixa qualidade metodológica por apresentarem um ou mais critérios críticos durante a avaliação e a revisão sistemática realizada por Dib et al., 2016 (63) apresentou uma boa qualidade metodológica. Os três estudos observacionais incluídos apresentaram qualidade metodológica moderada para baixa por não apresentarem grupo comparador. Todavia se faz necessário sempre informar que a ferramenta utilizada possui muitas críticas, sendo mais recomendada o uso da ferramenta ROBINS-I.

Fica bastante evidente que os estudos apresentados não possuem robustez suficiente para apresentação de desfechos importantes da intervenção, ainda assim um desfecho apresentado em grande parte dos estudos é a resposta a dor, com aparente diminuição da mesma, entretanto há de se destacar que nenhum trabalho fez menção a apresentação de questionários e mecanismos de validação de qualidade de vida ou de dor, sendo assim uma consideração subjetiva apresentada.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O *Quadro 7* apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (22).

Quadro 7-Resumo das características da análise de custo-utilidade

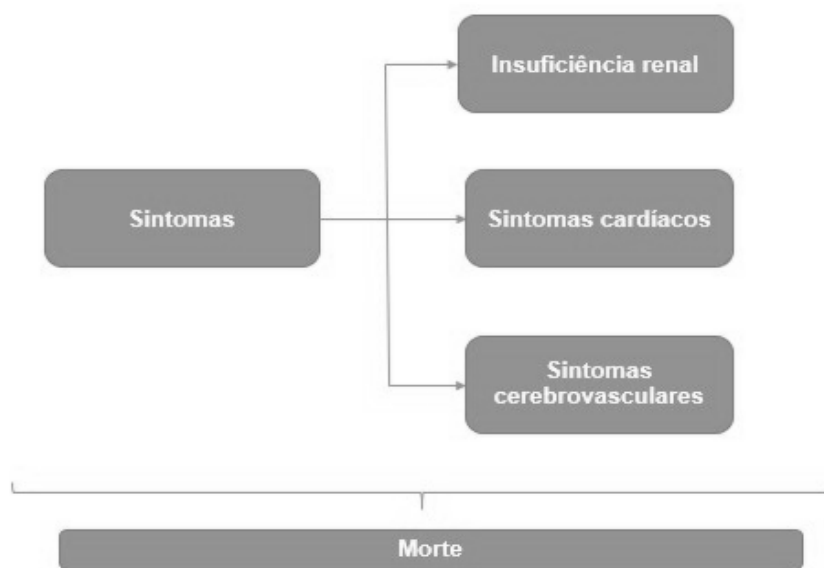
Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade.	Adequado às diretrizes metodológicas e caráter da doença.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: Alfacalsidase Comparadores: Tratamento de suporte	Adequado às opções disponíveis no SUS.
População em estudo e Subgrupos	Pessoas com sete anos de idade ou mais com indicação aprovada de terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de DF	adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).	O desfecho é adequado às diretrizes metodológicas e diretrizes clínicas.
Horizonte temporal	O modelo considera um horizonte de 70 anos. (longevidade populacional)	Adequado às diretrizes metodológicas e caráter da doença.
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos.	Adequado às diretrizes metodológicas.
Perspectiva da análise	Foi adotada a perspectiva do SUS.	Adequado às diretrizes metodológicas.
Medidas da efetividade	sobrevida	Adequado, mas insuficiente
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Sobrevida/qaly	Adequado, mas insuficiente
Estimativa de recursos despendidos e de custos	<ul style="list-style-type: none"> • Custo com alfacalsidase; • Custo com monitoramento DF; • Custos com sintomas clínicos renais; • Custo com sintomas clínicos de acidente vascular encefálico; • Custo com sintomas clínicos de hipertrofia ventricular esquerda; • Custo do óbito. 	Adequado à perspectiva adotada, considerando os custos médicos diretos (excluídos os custos indiretos).
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$).	Adequado às diretrizes metodológicas.
Método de modelagem	modelo de Markov.	Adequado às diretrizes metodológicas.
Pressupostos do modelo	Não incluído.	Inadequado. É sempre importante esclarecer os pressupostos adotados nos modelos econômicos.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade Probabilística e determinística	Adequado às diretrizes metodológicas.

7.1.1 O modelo

A ACU foi estruturada com base num modelo de Markov desenvolvido por Connock et al. (2006) (118). No modelo, durante cada ciclo anual, os pacientes podem desenvolver insuficiência renal, sintomas cardíacos e cerebrovasculares ou morrer. Foi necessário o uso de informações provenientes de fontes internacionais para estimar os parâmetros clínicos. Foram estimadas duas coortes hipotéticas de mil pacientes cada: uma para pacientes

que receberam alfacalsidase e uma em que os pacientes receberam apenas tratamento de suporte. Para o cálculo da dose e quantidade de frascos de alfacalsidase necessários para cada faixa etária foram utilizados os dados de peso médio da população brasileira por faixa etária da Pesquisa de Orçamentos Familiares do IBGE, chegando a variar de 52 a 104 doses por ano.

Figura 1-Diagrama do modelo simplificado



7.1.2 Parâmetros clínicos

O demandante apresentou as probabilidades utilizadas para o desenvolvimento dos sintomas clínicos apresentadas a seguir na Tabela 4.

Tabela 4-Probabilidades anuais do desenvolvimento de sintomas clínicos em pacientes com Doença de Fabry

Parâmetros	Probabilidades	Fonte
Probabilidade de desenvolver sintomas renais		
Probabilidade de desenvolver doença renal crônica	Weibull	Branton et al., (2002) (40)
Uso de diálise (em pacientes com DRC)	0,57	Branton et al., (2002) (40)
Probabilidade de transplante renal (em pacientes com DRC)	0,43	Branton et al., (2002) (40)
Probabilidade de perda do enxerto (em pacientes com DRC)	0,05	Branton et al., (2002) (40)
Probabilidade de desenvolver sintomas cerebrovasculares		
Probabilidade de AVE	0,01	Connock et al., (2006) (118)
Probabilidade de sequela grave (pós-AVE)	0,35	Bamford et al., (1990) (120)

Probabilidade de sequela menor (pós-AVE)	0,65	Bamford et al., (1990) (120)
Probabilidade de desenvolver sintomas cardíacos		
Sintomas cardíacos (0-10 anos)	0,22	Mehta et al., (2004) (41)
Sintomas cardíacos (10-20 anos)	0,17	Mehta et al., (2004) (41)
Sintomas cardíacos (20-30 anos)	0,01	Mehta et al., (2004) (41)
Sintomas cardíacos (30-40 anos)	0,32	Mehta et al., (2004) (41)
Sintomas cardíacos (40-50 anos)	0,23	Mehta et al., (2004) (41)
Sintomas cardíacos (50-60 anos)	0,01	Mehta et al., (2004) (41)
Sintomas cardíacos (60-70 anos)	0,02	Mehta et al., (2004) (41)
Sintomas cardíacos (70+)	0,02	Mehta et al., (2004) (41)
Probabilidade de hipertrofia do ventrículo esquerdo (>35 anos)	0,88	Mehta et al., (2004) (41)
Probabilidade da necessidade de ventilação mecânica (>35 anos)	0,03	Mehta et al., (2004) (41)

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

Nesse aspecto conforme o quadro apresentado, chama atenção dois fatores preponderantes, em primeiro lugar o ano de publicação dos trabalhos apresentados para as probabilidades, datando dos anos de 2002 e 2004 ou seja, quase vinte anos defasados. Outra questão se dá ao fato da origem internacional dos trabalhos, não refletindo a realidade brasileira e não menos importante destacar que a qualidade dos artigos apresentados não foi avaliada, uma vez que nenhum trabalho condiz com os levantados na avaliação da evidência.

7.1.3 Parâmetros de custo

O demandante apresentou diversas tabelas referentes aos custos, para obter o custo anual de cada procedimento foi realizada a multiplicação da porcentagem em uso, quantidade e custo unitário. Foram levantados os custos com monitoramento, custos unitários dos para transplante renal, custos unitários dos procedimentos de acompanhamento pós-transplante renal, custos unitários dos procedimentos para perda de enxerto, Custos associados aos sintomas clínicos, Custos com sintomas clínicos renais, custos unitários dos procedimentos para doença renal em estágio terminal, Custos com sintomas cerebrovasculares, custos unitários dos procedimentos para AVE, AVE com sequela leve e AVE com sequela grave, Custos com sintomas cardíacos, Custos com óbito

Foram considerados os usos de recursos envolvidos no acompanhamento pós transplante renal. A frequência e a realização de cada procedimento foram baseadas na publicação de Goulart et al. (2007) que realizaram um levantamento de custos diretos médicos relacionados ao processo de transplante renal e ao acompanhamento do paciente submetido a este tratamento no Brasil (128).

Alega ter usado a técnica de microcusteio. Para doença renal em estágio terminal a frequência e a realização de diálise peritoneal e hemodiálise foram baseadas na publicação de Neves et al. (2020) (129). A frequência de uso

dos medicamentos alfaepoetina (4.000 UI), ferro endovenoso, vitamina D (endovenosa ou oral) e sevelamer (800 mg) também foram baseadas na publicação de Neves et al. (2020) (129).

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

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

Também foram considerados os usos de recursos envolvidos na perda do enxerto no primeiro mês e nos ciclos seguintes. O dado utilizado para determinação da frequência do retransplante foi baseada na publicação de Gomes et al. (2020) (130). Para os custos com óbito foi assumida a premissa que o paciente ficaria internado em UTI pelo menos seis dias antes de morrer, que é o tempo médio de permanência do paciente em UTI brasileiras (131). Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística e determinística.

7.1.4 Críticas ao modelo de custos

Destaca-se que o levantamento de custos apresentado pelo demandante pode estar superestimado. De antemão deve-se informar que a utilização de custos unitários não é similar ao método de microcusteio, este por outro lado não se faz recomendado para validação de modelos de incorporação no âmbito federal. O demandante deveria ter levado em consideração o roteiro e os procedimentos apresentados pelo PCDT da doença. Não ficou claro qual foi a rotina de serviços que o demandante apresentou.

Até mesmo o custo do tratamento levanta dúvidas, a bula do fabricante pede para *diluir o volume total de REPLAGAL concentrado necessário em 100 mL de solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%)* para infusão, todavia esse custo complementar não foi informado, também o tratamento leva em consideração o peso médio do paciente e neste

caso poderia ter sido utilizado além do valor do peso médio fornecido pelo IBGE, também a proporcionalidade ponderada do peso pelo tamanho populacional, por faixa etária retirado também do IBGE.

7.1.5 Parâmetros de efetividade

O demandante informou que não estarem disponíveis na literatura dados de qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes brasileiros com DF, foram adotados os mesmos valores utilizados por Connock et al. (2006) para as coorte de pacientes tratados com alfafalsidase e a de não tratados(**Tabela 5**) (118), sugerindo que estes dados podem não refletir efetivamente a realidade brasileira, e assumindo que a CONITEC compreende estas limitações como foi mencionado na avaliação realizada anteriormente para betagalsidase e migalastate (25,132).

Tabela 5-Valores de utilidade por tipo de tratamento

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

Apesar da informação apresentada pelo demandante reforça-se que o uso dos valores de utilidade e do valor de sobrevida são de estudos antigos e internacionais, tornando a avaliação econômica muito fragilizada, como já destacado o uso de dado de fonte única e sem ponderação sobre a qualidade metodológica refletem no resultado pouco usual para a avaliação. O demandante sequer apresentou outros dados de desfechos para a utilização de modelos de custo-efetividade.

7.1.6 Resultados

Os resultados do caso base são apresentados na Tabela 6 . O uso de alfafalsidase está associado a um incremento de 24,40 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e um custo incremental de R\$ 4.346.010. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 178.095/QALY.

Tabela 6-Razão de custo utilidade incremental com o tratamento com alfafalsidase

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

QALY	54,31	29,90	24,40
RCUI (R\$ / QALY salvo)	-	-	R\$ 178.095

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

7.1.7 Discussão do estudo de custo-utilidade

Devemos destacar que o demandante utilizou apenas um único estudo com dado de sobrevida e um único estudo com validação para o uso de QALY. Não menos importante destacar que na seção que aborda as evidências nenhum estudo apresentado possuía como desfecho avaliado o item relacionado a sobrevida, entretanto esse é o principal valor utilizado para se fazer a avaliação de custo-utilidade pelo demandante. Além do levantamento de outros desfechos, o demandante poderia ter informado valores de alguns poucos estudos para fins de utilização na análise de sensibilidade. Essa prerrogativa se mostra muito clara uma vez que na análise de sensibilidade apresentada, o item que cria variabilidade nos resultados é a taxa de desconto. Ainda nessa consideração há de observar que o resultado está muito acima do limiar recém discutido pela CONITEC.

7.2 Impacto orçamentário

Foi realizada uma análise do impacto orçamentário (AIO) para estimar os impactos financeiros da incorporação de alfacalsidase para o tratamento de pessoas com sete anos de idade ou mais, diagnosticadas com DF clássica. Não há disponíveis no SUS terapias com a mesma indicação aprovada em bula, portanto o comparador adotado nesta AIO é o tratamento de suporte.

Quadro 8 - Resumo das características da análise de impacto orçamentário

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

7.2.1 População

A população-alvo desta AIO consiste em pessoas com sete anos de idade ou mais com DF clássica. O método epidemiológico foi usado para o cálculo da população elegível ao tratamento com alfacalsidase. Primeiramente, foi necessário estimar o número de pacientes com DF no Brasil, para isso, seguiu-se o mesmo racional de estimativa da população reportada no Relatório de Recomendação nº 384 da Conitec (25). Uma vez determinada a população inicial, obtida por meio do registro do número de pacientes com DF em 2017 no Instituto de Vidas Raras, utilizando os dados de incidência anual da DF de 1 para cada 117.000 nascidos vivos e o número de nascidos vivos por ano no Brasil extraído do DATASUS foi estimado o número de pacientes com DF (*Tabela 7*)

Tabela 7 - Estimativa da população com doença de Fabry no Brasil

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

Fonte: Dossiê do demandante (TAKEDA, 2022)

Uma vez estimado o número de pacientes com DF no Brasil, a esse número foi aplicado o filtro de que, destes pacientes, 45,9% apresentariam DF com fenótipo clássico (tanto homens quanto mulheres), como encontrado por Malbouisson et al. (2020) em uma análise de pacientes brasileiros com DF (26). Na *Tabela 8*, estão apresentados os números de pacientes com DF com fenótipo clássico.

Tabela 8 - Estimativa da população com doença de Fabry com fenótipo clássico no Brasil

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

Fonte: Dossiê do demandante (TAKEDA, 2022)

Foi assumida a premissa que pacientes com DF com fenótipo clássico, 11,31% teriam idade inferior a 18 anos e, portanto, teriam um peso médio de 43 Kg (119,136). O número de pacientes com menos de 18 anos e com 18 anos ou mais com DF considerados para o cálculo da AIO estão explicitados na *Tabela 9*.

Tabela 9 - Número de pacientes com doença de Fabry menores de 18 anos e com 18 anos ou mais

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

Fonte: Dossiê do demandante (TAKEDA, 2022)

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

Tabela 10- Dosagens consideradas para análise de impacto orçamentário

Peso médio do paciente (Kg)	Frascos por aplicação
43	3
55 a 70	4
71 a 87	5

Fonte: Dossiê do demandante (TAKEDA, 2022)

7.2.2 Taxa de Difusão

Foram considerados três cenários de difusão de alfacalsidase entre os pacientes elegíveis para o uso. Um cenário referência em que a participação de mercado de alfacalsidase é de 0% e ao longo dos cinco anos. Um cenário de difusão lenta em que no primeiro ano 10% dos pacientes estariam em uso de alfacalsidase e, ao final dos cinco anos, 50% dos pacientes estariam em uso, e um cenário de difusão rápida, em que no primeiro ano, 40% dos pacientes usariam alfacalsidase e, ao final dos cinco anos, 90% dos pacientes elegíveis estariam em uso (**Tabela 11**).

Tabela 11- Cenários de taxa de difusão para o uso de alfacalsidase

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

Fonte: Dossiê do demandante (TAKEDA, 2022)

7.2.3 Resultados

Na Tabela 12 estão dispostos os custos anuais totais e incremental para o cenário referência para os pacientes com e sem uso de alfacalsidase no Cenário 1 e no Cenário 2, respectivamente.

Tabela 12- Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de alfacalsidase .

Cenário 1						
Cenário referência	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Alfacalsidase + Cuidado Padrão	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Cenário Cuidado Padrão	R\$ 520.666,65	R\$ 534.231,49	R\$ 547.884,15	R\$ 561.621,14	R\$ 575.438,88	R\$ 2.739.842,30
Incremental	R\$ 520.666,65	R\$ 534.231,49	R\$ 547.884,15	R\$ 561.621,14	R\$ 575.438,88	R\$ 2.739.842,30
Difusão rápida						
Cenário referência	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Alfacalsidase + Cuidado Padrão	R\$ 53.524.527,86	R\$ 75.513.615,85	R\$ 98.564.351,54	R\$ 115.469.298,45	R\$ 133.099.003,22	R\$ 476.170.796,92
Cenário Cuidado Padrão	R\$ 312.399,99	R\$ 240.404,17	R\$ 164.365,24	R\$ 112.324,23	R\$ 57.543,89	R\$ 887.037,52
Incremental	R\$ 53.212.127,87	R\$ 75.273.211,68	R\$ 98.399.986,30	R\$ 115.356.974,22	R\$ 133.041.459,33	R\$ 475.283.759,40
Difusão lenta						
Cenário referência	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Alfacalsidase + Cuidado Padrão	R\$ 13.381.131,97	R\$ 27.459.496,67	R\$ 42.241.864,95	R\$ 57.734.649,22	R\$ 73.943.890,68	R\$ 214.761.033,48
Cenário Cuidado Padrão	R\$ 468.599,98	R\$ 427.385,19	R\$ 383.518,90	R\$ 336.972,68	R\$ 287.719,44	R\$ 1.904.196,20
Incremental	R\$ 12.912.531,98	R\$ 27.032.111,48	R\$ 41.858.346,04	R\$ 57.397.676,54	R\$ 73.656.171,24	R\$ 212.856.837,29
Cenário 2						
Cenário referência	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Alfacalsidase + Cuidado Padrão	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Cenário Cuidado Padrão	R\$ 520.666,65	R\$ 534.231,49	R\$ 547.884,15	R\$ 561.621,14	R\$ 575.438,88	R\$ 2.739.842,30
Incremental	-R\$ 520.666,65	-R\$ 534.231,49	-R\$ 547.884,15	-R\$ 561.621,14	-R\$ 575.438,88	-R\$ 2.739.842,30
Difusão rápida						
Cenário referência	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Alfacalsidase + Cuidado Padrão	R\$ 65.690.056,19	R\$ 92.677.018,67	R\$ 120.966.929,55	R\$ 141.714.182,38	R\$ 163.350.922,46	R\$ 584.399.109,26
Cenário Cuidado Padrão	R\$ 312.399,99	R\$ 240.404,17	R\$ 164.365,24	R\$ 112.324,23	R\$ 57.543,89	R\$ 887.037,52
Incremental	R\$ 65.377.656,20	R\$ 92.436.614,51	R\$ 120.802.564,31	R\$ 141.601.858,15	R\$ 163.293.378,57	R\$ 583.512.071,74
Difusão lenta						
Cenário referência	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Alfacalsidase + Cuidado Padrão	R\$ 16.422.514,05	R\$ 33.700.734,06	R\$ 51.842.969,81	R\$ 70.857.091,19	R\$ 90.750.512,48	R\$ 263.573.821,59
Cenário Cuidado Padrão	R\$ 468.599,98	R\$ 427.385,19	R\$ 383.518,90	R\$ 336.972,68	R\$ 287.719,44	R\$ 1.904.196,20
Incremental	R\$ 15.953.914,06	R\$ 33.273.348,87	R\$ 51.459.450,90	R\$ 70.520.118,51	R\$ 90.462.793,04	R\$ 261.669.625,39

Fonte: Dossiê do demandante (TAKEDA, 2022)

A estimativa de impacto orçamentário incremental variou de R\$ 212 milhões (cenário de difusão lenta) a R\$ 583 milhões (cenário de difusão rápida) em cinco anos. A grande amplitude entre as estimativas deve-se ao número de pacientes elegíveis para uso de alfacalsidase para cada cenário ao longo de cinco anos.

Complementando a análise, temos que observar que há grande variabilidade nos valores apresentados, justamente pela necessidade do uso do peso do paciente, todavia o demandante poderia ter feito ponderação utilizando a proporção populacional pela faixa etária do IBGE. Ainda poderia apresentar os custos complementares uma vez que no modelo apresentado aparentemente os demais custos para infusão recairiam para o SUS, mas que devem ser apresentados por se tratar de custos marginais surgidos a partir do uso da tecnologia.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Não foram encontrados processos formais de avaliação de tecnologia em saúde para o medicamento alfacalsidase nas seguintes agências: *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) e *Scottish Medicines Consortium* (SMC). É importante ressaltar que o acesso à TRE é feito a partir de programas especiais para doenças raras, como por exemplo, o programa *Life Saving Drugs Program* (LSDP) da Austrália (36). Na Inglaterra, os Procedimentos Operacionais Padrão para pessoas com DF do NHS deixam claro que os pacientes têm acesso à TRE (34).

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

Foi encontrada uma recomendação negativa realizada para as duas TRE disponíveis no *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) publicada em 2004 (143). Entretanto, entre 2007 e 2017 foi realizado um estudo pela *Canadian Fabry Disease Initiative* (CFDI) que possibilitou que os pacientes com DF tivessem acesso às TREs por meio do financiamento público.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com 7 anos de idade ou mais com Doença de Fabry de fenótipo clássico. A busca foi realizada no dia 03 de outubro de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- I. ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Fabry Disease** | Phase 2, 3, 4; e
- II. Cortellis: Current Development Status (Indication (**Fabry disease**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)).

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

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se **uma** tecnologia para compor o esquema terapêutico da doença de Fabry .

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise
Betagalsidase	Estimulador da alfa-galactosidase	Intravenosa	Fase 3	Anvisa Registrado (2020) EMA Registrado FDA Registrado (2021)

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 17/10/2022.**

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

A betagalsidase é uma terapia que está disponível no mercado há um tempo, contudo, apenas em 2020 foi incluída a indicação clínica para pacientes acima de 8 anos de idade, pelas agências Anvisa e EMA. Em 2021 o FDA incluiu pacientes acima de 2 anos de idade, na indicação em bula (148-150).

Também foi detectada o migalastate, um modulador da alfa-galactosidase, de uso oral, que já está registrado nas três agências pesquisadas. Contudo, a indicação clínica não inclui exatamente a população considerada nesta análise. O medicamento está indicado para adultos e adolescentes de 12 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e que possuam uma mutação suscetível (148-150).

10. IMPLEMENTAÇÃO

Não foram identificadas barreiras potenciais na aquisição e na distribuição do produto, sendo a tecnologia já adquirida para outras condições. Da mesma forma, trata-se de uma doença com PCDT específico vigente.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências clínicas sobre eficácia e segurança do Alfacalsidase para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Fabry foram provenientes de quatro revisões sistemáticas e três estudos observacionais conforme apresentado. Uma característica importante é que apenas o estudo de Dib(2016) utilizou um comparador, no caso o placebo. Esse mesmo estudo foi o único a utilizar de metanálise.

É importante salientar que, que os estudos não realizarem a avaliação de desfechos considerados críticos (como sobrevida e número de eventos clínicos como número de pacientes com doença renal crônica em estágio final ou com arritmia) e inclusive esse reflexo na falta de tais desfechos tornou frágil a avaliação econômica do estudo.

Fica bastante evidente que os estudos apresentados não possuem robustez suficiente para apresentação de desfechos importantes da intervenção, ainda assim um desfecho apresentado em grande parte dos estudos é a

resposta a dor, com aparente diminuição da mesma, entretanto há de se destacar que nenhum trabalho fez menção a apresentação de questionários e mecanismos de validação de qualidade de vida ou de dor, sendo assim uma consideração subjetiva apresentada.

A ACU foi baseada no modelo desenvolvido por Connock et al. (2006) e, embora tenha sido realizada a adaptação para o contexto brasileiro em relação ao uso de recursos, para os parâmetros clínicos não foi possível fazer o mesmo, uma vez que ainda não há dados brasileiros publicados específicos para pacientes com DF. Dessa maneira, houve a necessidade de se utilizar no modelo informações provenientes de fontes internacionais. O demandante apresentou submissão do dossiê para incorporação do alfacalsidase, com uma proposta de redução de preços em relação aos valores vigentes.

Assim o uso de alfacalsidase está associado a um incremento de 24,40 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e um custo incremental de R\$ 4.346.010. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 178.095/QALY.

Devemos destacar que o demandante utilizou apenas um único estudo com dado de sobrevida e um único estudo com validação para o uso de QALY. Não menos importante destacar que na seção que aborda as evidências nenhum estudo apresentado possuía como desfecho avaliado o item relacionado a sobrevida, entretanto esse é o principal valor utilizado para se fazer a avaliação de custo-utilidade pelo demandante. Além do levantamento de outros desfechos, o demandante poderia ter informado valores de alguns poucos estudos para fins de utilização na análise de sensibilidade. Essa prerrogativa se mostra muito clara uma vez que na análise de sensibilidade apresentada, o item que cria variabilidade nos resultados é a taxa de desconto. Ainda nessa consideração há de observar que o resultado está muito acima do limiar recém discutido pela CONITEC.

A estimativa de impacto orçamentário incremental variou de R\$ 212 milhões (cenário de difusão lenta) a R\$ 583 milhões (cenário de difusão rápida) em cinco anos. A grande amplitude entre as estimativas deve-se ao número de pacientes elegíveis para uso de alfacalsidase para cada cenário ao longo de cinco anos.

Complementando a análise, temos que observar que há grande variabilidade nos valores apresentados, justamente pela necessidade do uso do peso do paciente, todavia o demandante poderia ter feito ponderação utilizando a proporção populacional pela faixa etária do IBGE. Ainda poderia apresentar os custos complementares uma vez que no modelo apresentado aparentemente os demais custos para infusão recairiam para o SUS, mas que devem ser apresentados por se tratar de custos marginais surgidos a partir do uso da tecnologia.

12.RESULTADO PRELIMINAR

Os membros do plenário, presentes na 11ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 09 de novembro de 2022, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação

preliminar defavorável a incorporação no SUS de Alfacalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade.

13. REFERÊNCIAS

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

23. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. *JAMA*. 1999 Jan;281(3):249–54.
24. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening*. *Am J Hum Genet*. 2006 Jul;79(1):31–40.
25. CONITEC. Relatório no 384 - Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. 2018.
26. Malbouisson I, Wilker E, Laredo F, Szacher M, Ioschpe R, Pandya S. PRO44 CHARACTERISTICS OF FABRY DISEASE PATIENTS IN BRAZIL: A PATIENT REGISTRY ANALYSIS. *Value Heal*. 2020 May;23:S336.
27. Sodr  LS de S, Huaira RMNH, Bastos MG, Colugnati FAB, Coutinho MP, Fernandes NM da S. Screening for Fabry Disease in Kidney Disease: a Cross-Sectional Study in Males and Females. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(6):1258–65.
28. Sodr  LS de S, Huaira RMNH, Colugnati FAB, Carminatti M, Braga LS de S, Coutinho MP, et al. Screening of family members of chronic kidney disease patients with Fabry disease mutations: a very important and underrated task. *Brazilian J Nephrol*. 2021 Mar;43(1):28–33.
29. Brady RO. Clinical Features of and Recent Advances in Therapy for Fabry Disease. *JAMA*. 2000 Dec;284(21):2771.
30. Kitagawa T, Ishige N, Suzuki K, Owada M, Ohashi T, Kobayashi M, et al. Non-invasive screening method for Fabry disease by measuring globotriaosylceramide in whole urine samples using tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab*. 2005 Jul;85(3):196–202.
31. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JMFG, Hollak CEM. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta*. 2005 Mar;353(1–2):201–3.
32. Vedder AC, Linthorst GE, van Breemen MJ, Groener JEM, Bemelman FJ, Strijland A, et al. The Dutch Fabry cohort: Diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *J Inher Metab Dis*. 2007 Feb;30(1):68–78.
33. Congresso Nacional. Lei no 14.154, de 26 de maio de 2021. Altera a Lei no 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente), para aperfeiçoar o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), por meio do estabelecimento de rol mínimo de doenças a serem rast. *Diário Of [da República Fed do Bras*. 2021;1:1.
34. Brown MD, Chakrapani DA, Cleary DM, Collin-Histed MT, Cox PT, Dawson DC, et al. Adult Fabry Disease Standard Operating Procedures. 2013.
35. National Health Service England. 2013/14 NHS STANDARD CONTRACT FOR LYSOSOMAL STORAGE DISORDERS SERVICE (CHILDREN). 2013.
36. Department of Health. Government Australian. Guidelines for the treatment of Fabry disease through the Life Saving Drugs Program. 2021.
37. Morrissey RP, Philip KJ, Schwarz ER. Cardiac abnormalities in Anderson-Fabry disease and Fabry’s cardiomyopathy. *Cardiovasc J Afr*. 22(1):38–44.
38. Mehta A, Beck M, Linhart A S-PG. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. *Oxford Oxford Pharmagenes*. 2006;
39. Ries M, Ramaswami U, Parini R, Lindblad B, Whybra C, Willers I, et al. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2003 Nov;162(11):767–72.
40. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jun;13 Suppl 2:S139–43.
41. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004 Mar;34(3):236–42.
42. Arends M, Hollak CEM, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):77.
43. Wagner M, Kr mer J, Blohm E, Vergho D, Weidemann F, Breunig F, et al. Kidney function as an underestimated factor for reduced health related quality of life in patients with Fabry disease. *BMC Nephrol*. 2014 Nov;15:188.
44. Rombach SM, Hollak CEM, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb;8:29.
45. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S, Bjoern Hoffmann 1, Martin Schwarz, Atul Mehta, Satish Keshav FOSEI. Gastrointestinal Symptoms in 342 Patients With Fabry Disease: Prevalence and Response to Enzyme Replacement Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2007 Dec;5(12):1447–53. Available from:
46. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356507007707>

47. Bersano A, Lanfranconi S, Valcarengi C, Bresolin N, Micieli G, Baron P. Neurological features of Fabry disease: clinical, pathophysiological aspects and therapy. *Acta Neurol Scand*. 2012 Aug;126(2):77–97.
48. Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillet P, Fila M, et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet*. 2019 Aug;96(2):107–17.
49. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018 Apr;123(4):416–27.
50. Takeda Pharma Ltda. Bula Replagal. 2020.
51. STAR-G. Disorder name: Fabry disease. 2020. p. 9.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
53. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 [Internet]. Cochrane. 2021. Available from: www.training.cochrane.org/handbook
54. Moreno-Martinez D, Aguiar P, Auray-Blais C, Beck M, Bichet DG, Burlina A, et al. Standardising clinical outcomes measures for adult clinical trials in Fabry disease: A global Delphi consensus. *Mol Genet Metab*. 2021;132(4):234–43.
55. Carnicer-Cáceres C, Arranz-Amo JA, Cea-Arestin C, Camprodon-Gomez M, Moreno-Martinez D, Lucas-Del-Pozo S, et al. Biomarkers in Fabry Disease. Implications for Clinical Diagnosis and Follow-up. *J Clin Med*. 2021 Apr;10(8):1664.
56. CONITEC. Relatório no 574 - Alfagalsidase e Beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry. 2020.
57. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 5;5(1):210. Available from: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
58. Wells G, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Non-Randomized Studies in Meta-Analysis. . 2014 Jan 1; .
59. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 Sep 21;j4008. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
60. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
61. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29;n71. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n71>
62. Spada M, Baron R, Elliott PM, Falissard B, Hilz MJ, Monserrat L, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease – A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2019 Mar;126(3):212–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719218301860>
63. Germain DP, Arad M, Burlina A, Elliott PM, Falissard B, Feldt-Rasmussen U, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease – A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2019 Mar;126(3):224–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719218301926>
64. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(7).
65. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin V V., Hilz MJ, Jovanovic A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Reports*. 2019 Jun;19(January):100454.
66. Sasa H, Nagao M, Kino K. Safety and effectiveness of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry disease: Post-marketing surveillance in Japan. *Mol Genet Metab*. 2019 Apr;126(4):448–59.
67. Parini R, Pintos-Morell G, Hennermann JB, Hsu T-R, Karabul N, Kalampoki V, et al. Analysis of Renal and Cardiac Outcomes in Male Participants in the Fabry Outcome Survey Starting Agalsidase Alfa Enzyme Replacement Therapy Before and After 18 Years of Age. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:2149–58.

68. Feriozzi S, Linhart A, Ramaswami U, Kalampoki V, Gurevich A, Hughes D. Effects of Baseline Left Ventricular Hypertrophy and Decreased Renal Function on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients with Fabry Disease Treated with Agalsidase Alfa: A Fabry Outcome Survey Study. *Clin Ther*. 2020 Dec;42(12):2321-2330.e0.
69. Alegria T, Vairo F, de Souza M V., Krug BC, Schwartz I V.D. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Biol*. 2012;35(4 suppl 1):947-54.
70. Schiffmann R, Kopp JB, Iii HAA, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. 2001;285(21).
71. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart*. 2008 Feb;94(2):153-8.
72. Clarke JTR, West ML, Bultas J, Schiffmann R. The pharmacology of multiple regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Genet Med*. 2007 Aug;9(8):504-9.
73. Goker-Alpan O, Nedd K, Shankar SP, Lien Y-HH, Weinreb N, Wijatyk A, et al. Effect and Tolerability of Agalsidase Alfa in Patients with Fabry Disease Who Were Treatment Naïve or Formerly Treated with Agalsidase Beta or Agalsidase Alfa. In 2015. p. 7-15. Available from: http://link.springer.com/10.1007/8904_2015_422
74. Golán L, Goker-Alpan O, Holida M, Kantola I, Klopotoski M, Kuusisto J, et al. Evaluation of the efficacy and safety of three dosing regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in adults with Fabry disease. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2015 Jul;3435. Available from: <http://www.dovepress.com/evaluation-of-the-efficacy-and-safety-of-three-dosing-regimens-of-agal-peer-reviewed-article-DDDT>
75. Hajioff D, Enever Y, Quiney R, Zuckerman J, Mackermot K, Mehta A. Hearing loss in Fabry disease: The effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2003 Dec;26(8):787.
76. Jardim L, Vedolin L, Schwartz IVD, Burin MG, Cecchin C, Kalakun L, et al. CNS involvement in Fabry disease: Clinical and imaging studies before and after 12 months of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2004 Mar;27(2):229-40.
77. Jardim LB, Gomes I, Netto CBO, Nora DB, Matte US, Pereira F, et al. Improvement of sympathetic skin responses under enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2006 Oct;29(5):653-9.
78. Moore DF, Scott LTC, Gladwin MT, Altarescu G, Kaneski C, Suzuki K, et al. Regional cerebral hyperperfusion and nitric oxide pathway dysregulation in fabry disease: Reversal by enzyme replacement therapy. *Circulation*. 2001;104(13):1506-12.
79. Moore DF, Altarescu G, Herscovitch P, Schiffmann R. Enzyme replacement reverses abnormal cerebrovascular responses in Fabry disease. *BMC Neurol*. 2002 Dec;2(1):4.
80. Palla A, Widmer U, Straumann D. Head-impulse testing in Fabry disease - vestibular function in male and female patients. *Acta Paediatr* [Internet]. 2007 Jan 2;92:38-42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2003.tb00220.x>
81. Pastores GM, Boyd E, Crandall K, Whelan A, Piersall L, Barnett N. Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Apr;22(7):1920-5.
82. Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, Gupta S, Moore DF, Sharabi Y, et al. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve*. 2003 Dec;28(6):703-10.
83. Schiffmann R, Hauer P, Freeman B, Ries M, Scott LJC, Polydefkis M, et al. Enzyme replacement therapy and intraepidermal innervation density in Fabry disease. *Muscle Nerve*. 2006 Jul;34(1):53-6.
84. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Feb;21(2):345-54.
85. Schiffmann R, Swift C, Wang X, Blankenship D, Ries M. A prospective 10-year study of individualized, intensified enzyme replacement therapy in advanced Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2015 Nov 22;38(6):1129-36. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s10545-015-9845-5>
86. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Reports* [Internet]. 2015 Jun;3:21-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214426915000099>
87. Bongiorno M, Pistone G, Aricò M. Fabry disease: enzyme replacement therapy. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2003 Nov;17(6):676-9.

88. Feriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassmann G, West M, Cybulla M. Agalsidase Alfa Slows the Decline in Renal Function in Patients with Fabry Disease. *Am J Nephrol* [Internet]. 2009;29(5):353–61. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/168482>
89. Feriozzi S, Torras J, Cybulla M, Nicholls K, Sunder-Plassmann G, West M. The Effectiveness of Long-Term Agalsidase Alfa Therapy in the Treatment of Fabry Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 Jan;7(1):60–9. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.03130411>
90. Gupta SN, Ries M, Murray GJ, Quirk JM, Brady RO, Lidicker JR, et al. Skin-impedance in Fabry Disease: A prospective, controlled, non-randomized clinical study. *BMC Neurol*. 2008 Dec;8(1):41.
91. Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A. Nature and Prevalence of Pain in Fabry Disease and Its Response to Enzyme Replacement Therapy—A Retrospective Analysis From the Fabry Outcome Survey. *Clin J Pain* [Internet]. 2007 Jul;23(6):535–42. Available from: <https://journals.lww.com/00002508200707000-00011>
92. Hughes DA, Barba Romero M-Á, Hollak CEM, Giugliani R, Deegan PB. Response of women with Fabry disease to enzyme replacement therapy: Comparison with men, using data from FOS—the Fabry Outcome Survey. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2011 Jul;103(3):207–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719211000989>
93. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015 Dec 29;10(1):125. Available from: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-015-0338-2>
94. C. R. Kaneski, D. F. Moore, M. Ries, G. C. Zirzow RS. Myeloperoxidase predicts risk of vasculopathic events in hemizygous males with Fabry disease. *Neurology*. 2006;
95. Lin HY, Huang YH, Liao HC, Liu HC, Hsu TR, Shen CI, Li ST, Li CF, Lee LH, Lee PC, Huang CK, Chiang CC, Lin SP ND. Clinical observations on enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease and the switch from agalsidase beta to agalsidase alfa. *J Chin Med Assoc*. 2014;
96. Schiffmann R, Askari H, Timmons M, Robinson C, Benko W, Brady RO, et al. Weekly Enzyme Replacement Therapy May Slow Decline of Renal Function in Patients with Fabry Disease Who Are on Long-Term Biweekly Dosing. *J Am Soc Nephrol*. 2007 May;18(5):1576–83.
97. Sergi B, Conti G, Paludetti G, Interdisciplinary Study Group On Fabry Disease, B Sergi, G Conti, G Paludetti and Interdisciplinary SGOFD, Sergi B, et al. Inner ear involvement in Anderson-Fabry disease: long-term follow-up during enzyme replacement therapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* [Internet]. 2010 Apr;30(2):87–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20559478>
98. Smid BE, Rombach SM, Aerts JM, Kuiper S, Mirzaian M, Overkleeft HS, et al. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):69.
99. Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). *Genet Med* [Internet]. 2012 Sep;14(9):779–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098360021045342>
100. Whitfield PD, Calvin J, Hogg S, O'Driscoll E, Halsall D, Burling K, et al. Monitoring enzyme replacement therapy in Fabry disease—Role of urine globotriaosylceramide. *J Inher Metab Dis* [Internet]. 2005 Jan;28(1):21–33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s10545-005-4415-x>
101. Ghali J, Nicholls K, Denaro C, Sillence D, Chapman I, Goldblatt J, et al. Effect of Reduced Agalsidase Beta Dosage in Fabry Patients: The Australian Experience. In 2011. p. 33–43.
102. Goker-Alpan O, Longo N, McDonald M, Shankar S, Schiffmann R, Chang P, et al. An open-label clinical trial of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in children with Fabry disease who are naïve to enzyme replacement therapy. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2016 May;1771. Available from: <https://www.dovepress.com/an-open-label-clinical-trial-of-agalsidase-alfa-enzyme-replacement-the-peerreviewed-article-DDDT>
103. Schiffmann R, Pastores GM, Lien Y-HH, Castaneda V, Chang P, Martin R, et al. Agalsidase alfa in pediatric patients with Fabry disease: a 6.5-year open-label follow-up study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2014 Dec 26;9(1):169. Available from: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-014-0169-6>
104. Schiffmann R, Martin RA, Reimschisel T, Johnson K, Castaneda V, Lien YH, et al. Four-Year Prospective Clinical Trial of Agalsidase Alfa in Children with Fabry Disease. *J Pediatr* [Internet]. 2010 May;156(5):832–837.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347609011147>

105. Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, Parini R, Whybra C, Leon Leal JA, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Acta Paediatr* [Internet]. 2007 Jan;96(1):122–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2007.00029.x>
106. Ries M, Clarke JTR, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, et al. Enzyme-Replacement Therapy With Agalsidase Alfa in Children With Fabry Disease. *Pediatrics* [Internet]. 2006 Sep 1;118(3):924–32. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/118/3/924/69218/Enzyme-Replacement-Therapy-WithAgalsidase-Alfa-in>
107. Havranek S, Linhart A, Urbanova Z, Ramaswami U. Early Cardiac Changes in Children with Anderson–Fabry Disease. In 2013. p. 53–64. Available from: http://link.springer.com/10.1007/8904_2013_222
108. Ramaswami U, Parini R, Pintos-Morell G, Kalkum G, Kampmann C, Beck M. Fabry disease in children and response to enzyme replacement therapy: results from the Fabry Outcome Survey. *Clin Genet* [Internet]. 2012 May;81(5):485–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0004.2011.01671.x>
109. Ramaswami U, Parini R, Kampmann C, Beck M. Safety of agalsidase alfa in patients with Fabry disease under 7 years. *Acta Paediatr* [Internet]. 2011 Apr;100(4):605–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2010.02101.x>
110. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: Results of a phase IIIB study. *J Inher Metab Dis*. 2003 Oct;26(7):617–27.
111. Whybra C, Miebach E, Mengel E, Gal A, Baron K, Beck M, et al. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genet Med* [Internet]. 2009 Jun;11(6):441–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098360021029415>
112. Palla A, Hegemann S, Widmer U, Straumann D. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. *J Neurol* [Internet]. 2007 Oct 15;254(10):1433–42. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-007-0575-y>
113. Hoffmann B. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet*. 2005 Mar;42(3):247–52.
114. van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2011 Jan;1812(1):70–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443910002073>
115. Pereira EM, do Monte SJH, do Nascimento FF, de Castro JAF, Sousa JLM, Filho HCSALC, et al. Lysosome-associated protein 1 (LAMP-1) and Lysosome-associated protein 2 (LAMP-2) in a larger family carrier of Fabry disease. *Gene* [Internet]. 2014 Feb;536(1):118–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378111913015898>
116. Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical course of patients with Fabry disease who were switched from agalsidase- β to agalsidase- α . *Genet Med* [Internet]. 2014 Oct;16(10):766–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098360021031737>
117. Opitz JM, Stiles FC, Wise D, Race RR, Sanger R, Von Gemmingen GR, et al. The Genetics of Angiokeratoma Corporis Diffusum (Fabry’s Disease) and Its Linkage Relations with the Xg Locus. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1965 Jul;17(4):325–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17948499>
118. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília; 2014.
119. Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry’s disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technol Assess*. 2006;10(20).
120. IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares. 2008.
121. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project--1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 Jan;53(1):16–22.
122. IBGE. Tábuas completas de mortalidade. 2020.
123. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

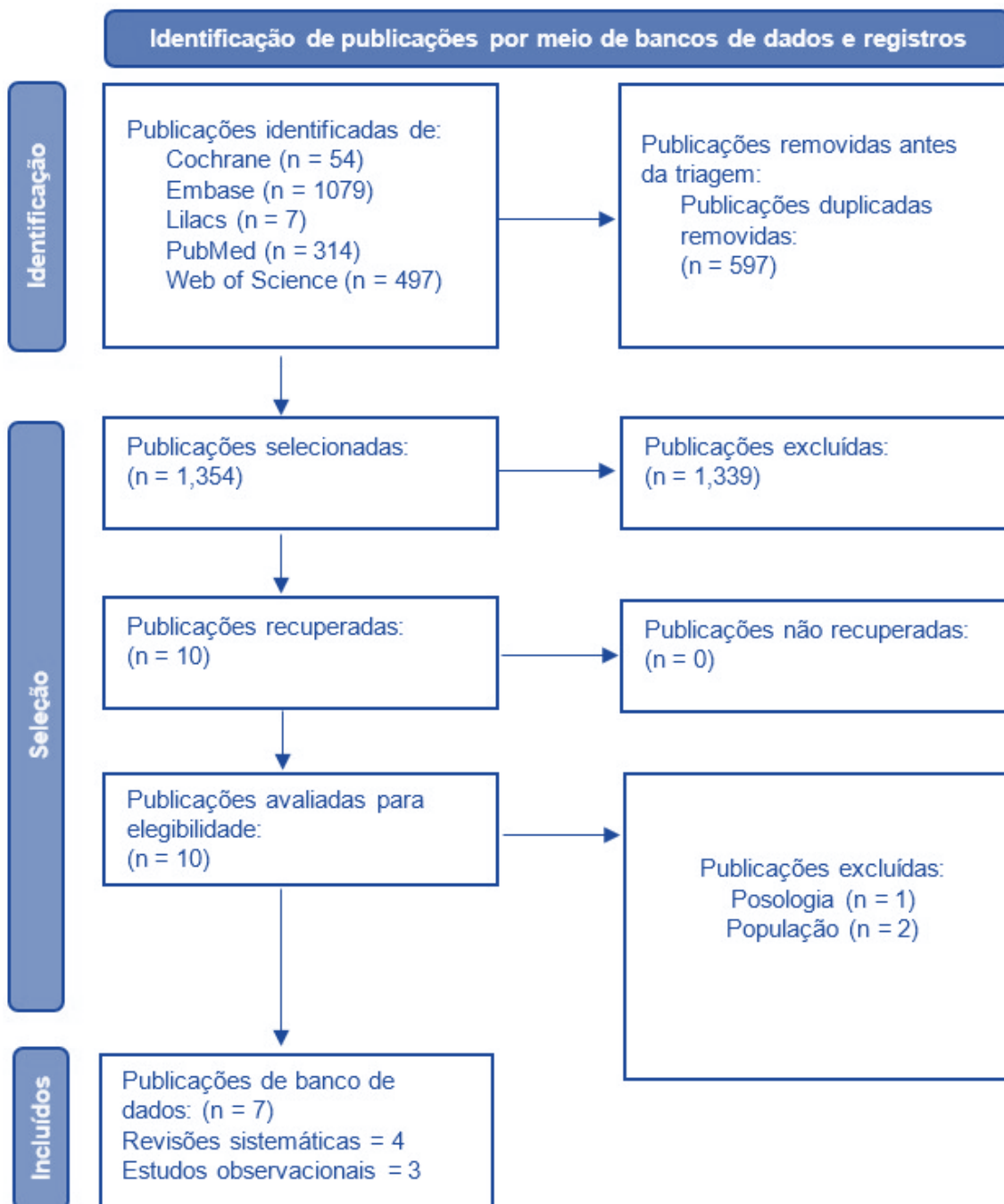
124. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação No 634 - Vacina da Fiocruz [ChAdOx-1 (Vacina Covid-19 recombinante)] e da Pfizer/Wyeth [BNT162b2 (Vacina Covid-19)] para prevenção da Covid-19. 2021.
125. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. 2022.
126. BRASIL. Ministério da Economia. Painel de Preços.
127. CMED. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista de preços de medicamentos. 2022.
128. Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. 2019.
129. Marília Cechinel Goulart. Levantamento de custos de um transplante renal em Santa Catarina. 2007.
130. Neves PDM de M, Sesso R de CC, Thomé FS, Lugon JR, Nasicmento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *Brazilian J Nephrol*. 2020 Jun;42(2):191–200.
131. Gomes RM, Barbosa WB, Godman B, Costa J de O, Ribeiro Junior NG, Simão Filho C, et al. Effectiveness of Maintenance Immunosuppression Therapies in a Matched-Pair Analysis Cohort of 16 Years of Renal Transplant in the Brazilian National Health System. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar;17(6):1974.
132. Azevedo AP de, Nobre GPT, Dantas TA, Silva MLF da, Muniz J dos A, Assis RP, et al. Fatores que interferem no desempenho da utilização de leitos de unidade de terapia intensiva(UTI). *Brazilian J Heal Rev*. 2020;3(4):7421–38.
133. CONITEC. Relatório no 632 - Migalastate para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry com mutações suscetíveis e idade igual ou superior a 16 anos. 2021.
134. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília; 2014.
135. Ministério da Saúde. DATASUS. 2022.
136. IBGE. Projeções da População. 2022.
137. Takeda Pharma Ltda. Fabry Outcome Survey. 2019.
138. CONITEC. Relatório de Recomendação no 411 - Alfaelosulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo IVa (Síndrome de Morquio A). 2018.
139. CONITEC. Alfavestronidase no tratamento de mucopolissacaridose tipo VII. 2020. p. 1–64.
140. CONITEC. Relatório de Recomendação no 412 - Galsulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo VI. 2018.
141. CONITEC. Relatório de Recomendação no 311 - Idursulfase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo II. 2017.
142. CONITEC. Relatório de Recomendação no293 - Laronidase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo I. 2017.
143. Haute Autorité de Santé. Evaluation Replagal. 2022.
144. CADTH. Alfa-agalsidase. 2004.
145. Elliott PM, Germain DP, Hilz MJ, Spada M, Wanner C, Falissard B. Why systematic literature reviews in Fabry disease should include all published evidence. *Eur J Med Genet*. 2019 Oct;62(10):103702.
146. Arends M, Wijburg FA, Wanner C, Vaz FM, van Kuilenburg ABP, Hughes DA, et al. Favourable effect of early versus late start of enzyme replacement therapy on plasma globotriaosylsphingosine levels in men with classical Fabry disease. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2017 Jun;121(2):157–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719217301567>
147. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and Efficacy of Recombinant Human α -Galactosidase A Replacement Therapy in Fabry's Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Jul 5;345(1):9–16. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200107053450102>
148. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em outubro de 2022. Disponível em: www.fda.gov.
149. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em outubro de 2022. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
150. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em outubro de 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

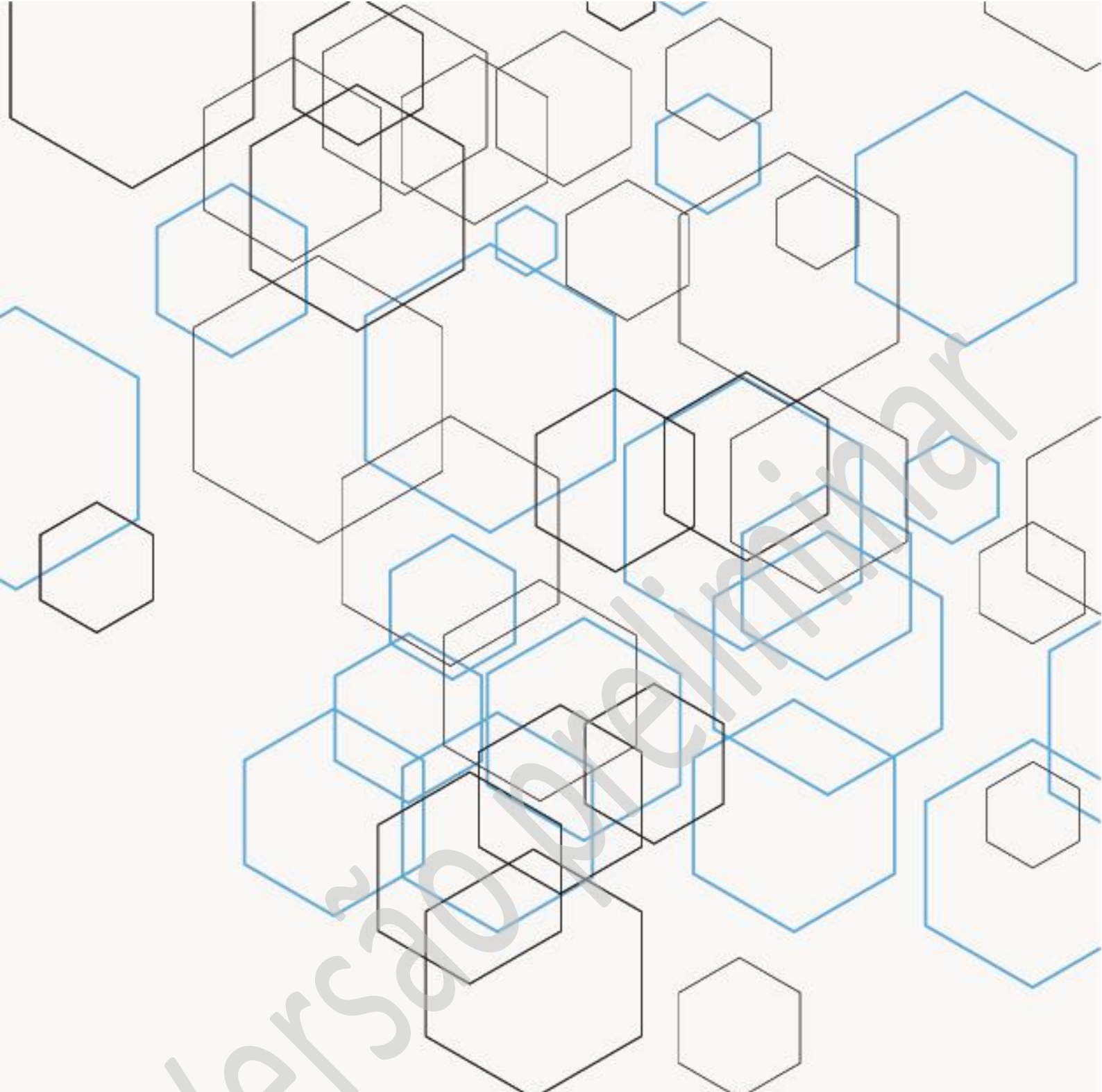
14. APÊNDICES

ANEXO 1-Estratégias de buscas estruturadas pela equipe de pareceristas (atualizada em 02 de outubro de 2022).

Base bibliográfica	Estratégia de busca	Nº de registros
Embase	('agalsidase alfa'/exp OR 'agalsidase alfa':ti,ab,kw OR 'agalsidase-alpha':ti,ab,kw OR 'recombinant alfa-galactosidase a':ti,ab,kw OR 'recombinant alpha-galactosidase a':ti,ab,kw OR 'replagal':ti,ab,kw OR 'alfagalsidase':ti,ab,kw OR 'alphagalsidase':ti,ab,kw OR 'alfaagalsidase':ti,ab,kw OR 'alpha-agalsidase':ti,ab,kw) AND [embase]/lim	1079
Lilacs	("Agalsidase alfa") OR ("Agalsidase-alpha") OR ("Recombinant alfa-galactosidase A") OR ("Recombinant alpha-galactosidase A") OR ("Replagal") OR ("Alfagalsidase") OR ("Alphagalsidase") OR ("Alfa-agalsidase") OR ("Alpha-agalsidase")	7
MedLine via PubMed	(((((("Agalsidase alfa"[Supplementary Concept]) OR ("Agalsidase alfa"[Text Word])) OR ("Agalsidase-alpha"[Text Word])) OR ("Recombinant alfa-galactosidase A"[Text Word])) OR ("Recombinant alpha-galactosidase A"[Text Word])) OR ("Replagal"[Text Word])) OR ("Alfagalsidase"[Text Word])) OR ("Alphagalsidase"[Text Word])) OR ("Alfa-agalsidase"[Text Word])) OR ("Alpha-agalsidase"[Text Word]))	314
The Cochrane Library	("Agalsidase alfa"):ti,ab,kw OR ("Agalsidase-alpha"):ti,ab,kw OR ("Recombinant alfagalactosidase A"):ti,ab,kw OR ("Recombinant alpha-galactosidase A"):ti,ab,kw OR ("Replagal"):ti,ab,kw OR ("Alfagalsidase"):ti,ab,kw OR ("Alphagalsidase"):ti,ab,kw OR ("Alfaagalsidase"):ti,ab,kw OR ("Alpha-agalsidase"):ti,ab,kw	54
Web of Science	TS=("Agalsidase alfa") OR TS=("Agalsidase-alpha") OR TS=("Recombinant alfa-galactosidase A") OR TS=("Recombinant alpha-galactosidase A") OR TS=("Replagal") OR TS=("Alfagalsidase") OR TS=("Alphagal") OR TS=("Alfa-agalsidase") OR TS=("Alpha-agalsidase")	497
Total		1.951

ANEXO 2-Fluxograma da seleção dos estudos conduzida pela equipe de pareceristas.





Versão preliminar