

DOSSIÊ CLÍNICO E ECONÔMICO DE ALFAGALSIDASE (REPLAGAL®) NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE FABRY

Novembro/2019

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	7
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	8
1.1 Visão geral da doença	8
1.2 Epidemiologia e caracterização como doença rara	8
1.3 Etiologia e fisiopatologia	9
1.3.1 Padrão de herança	9
1.4 Classificação	9
1.5 Manifestações clínicas	10
1.5.1 Dados do registro <i>Fabry Outcome Survey</i> (FOS)	10
1.6 Diagnóstico	11
2 ABORDAGEM TERAPÊUTICA	12
2.1 Tratamento	12
2.1.1 Medicamentos para TRE atualmente disponíveis no Brasil	12
3 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE	14
4 NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS	14
5 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA – ALFAGALSIDASE (REPLAGAL®)	15
5.1 Mecanismo de ação	15
5.2 Posologia e modo de administração	15
5.3 Preço do medicamento	15
6 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS – REVISÃO SISTEMÁTICA	16
6.1 Finalidade	16
6.2 Questão do Estudo	16
6.2.1 População	16
6.2.2 Intervenção	17
6.2.3 Comparação	17
6.3 Estratégia de busca	17
6.3.1 Fontes de dados	17
6.3.2 Vocabulário controlado	17
6.4 Critérios de seleção e exclusão dos artigos	22
6.5 Critérios de qualidade	23
6.5.1 Avaliação crítica	23
6.5.2 Qualidade da evidência	23
6.6 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)	25
6.6.1 Seleção dos artigos	25
6.6.2 Descrição dos estudos selecionados	26
6.6.2.1 REVISÃO SISTEMÁTICA/METANÁLISE	26
6.6.2.2 ENSAIOS CLÍNICOS	30
6.6.3 Análise da qualidade da evidência	48
6.7 Resultados da busca realizada (econômico)	64
6.7.1 Seleção dos artigos	64
6.7.2 Descrição dos estudos selecionados	65
6.7.2.1 Quest 2010	65
6.8 Outras evidências científicas	66
6.8.1 Giugliani 2016 – <i>Fabry Outcome Survey</i>	66
6.9 Considerações	67
7 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS	68

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

8	PROPOSTA DE POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM ALFAGALSIDASE PARA DOENÇA DE FABRY NO BRASIL	69
8.1	Confirmação do Diagnóstico de doença de Fabry.....	69
8.2	Indicações de Início de Terapia	71
8.2.1	Indicações Renais	71
8.2.1.1	Exames de avaliação.....	72
8.2.1.2	Terapia Adjunta.....	72
8.2.2	Indicações Cardíacas	72
8.2.2.1	Exames de avaliação.....	73
8.2.2.2	Terapia Adjunta.....	73
8.2.3	Indicações Neurológicas	74
8.2.3.1	Exames de avaliação.....	74
8.2.3.2	Terapia Adjunta.....	74
8.2.4	Indicações por Dor	75
8.2.4.1	Exames de avaliação.....	75
8.2.4.2	Terapia Adjunta.....	75
8.2.5	Indicação do Trato Gastrointestinal	76
8.2.5.1	Exames de avaliação.....	76
8.2.5.2	Terapia Adjunta.....	76
8.3	Não Indicação de Terapia	76
8.4	Indicação de Descontinuação de Terapia de Reposição Enzimática.....	77
8.5	Alvos da Terapia de Reposição Enzimática	77
8.5.1	Coração	77
8.5.2	Rim.....	78
8.5.3	Sistema Nervoso Central	78
8.5.4	Dor	78
8.5.5	Trato Gastrointestinal	78
8.6	Sugestão de Diretrizes Terapêuticas para o Brasil.....	78
9	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	79
9.1	Contexto.....	79
9.2	Objetivo.....	79
9.3	População elegível	79
9.4	Market share.....	80
9.5	Custos de tratamento	81
9.6	Resultado da análise de impacto orçamentário	83
10	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	84
10.1	Objetivo.....	84
10.2	Comparador.....	84
10.3	Horizonte temporal e taxa de desconto.....	85
10.4	Estrutura do modelo	85
10.5	Parâmetros demográficos	86
10.6	Custos assumidos	86
10.6.1	Custos de acompanhamento da doença de Fabry	87
10.6.2	Custos associados ao tratamento dos estados clínicos	88
10.6.3	Custos relacionados ao óbito.....	93
10.7	Utilidade	93
10.8	Resultados da análise de custo efetividade.....	93
10.9	Análises de sensibilidade probabilística	94
10.10	Limitações da análise de custo-efetividade	95

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

11	CONCLUSÕES	95
12	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	97
	ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - REPLAGAL®.....	107
	ANEXO 2. PREÇO- REPLAGAL®.....	111
	ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	112
	ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	113
	ANEXO 5. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	118
	ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	119
	ANEXO 7. BULA DO PRODUTO.....	122

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

Alfa-Gal A	Alfa-galactosidase A
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i>
CHQ-PF50	<i>Childhood Health Questionnaire</i>
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DM	Diferença média
DP	Desvio padrão
EAs	Eventos adversos
EASs	Eventos adversos sérios
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EP	Erro padrão
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
FOS	<i>Fabry Outcome Survey</i>
Gb3	Globotriaosilceramida
HUI	<i>Health Utility Index</i>
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
ITT	Intenção de tratar
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LVM	Massa ventricular esquerda
LVM/h	LVM indexada pela altura
LVMI	Índice de LVM
MFS	Fração de encurtamento
MS	Ministério da Saúde
MSSI	<i>Mainz Severity Score Index</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

pNN50	Porcentagem das diferenças entre os intervalos RR adjacentes filtrados que é > 50 ms para toda a análise
QSART	Teste quantitativo sudomotor axonal reflexo
QV	Qualidade de vida
r-MSSD	Raiz quadrada da média da soma dos quadrados da diferença entre intervalos RR adjacentes filtrados ao longo da duração da análise
RS	Revisão sistemática
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais
SUS	Sistema Único de Saúde
TRE	Terapia de reposição enzimática
TST	Teste termorregulatório de suor
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Alfacalsidase (Replagal®)

Indicação: Terapia crônica de reposição enzimática de pacientes acima de sete anos com diagnóstico confirmado de doença de Fabry. Uso em ambiente Ambulatorial / Hospitalar.

Caracterização da tecnologia: Por tratar-se de uma doença de caráter progressivo, o acúmulo de Gb3 na doença de Fabry promove dano crônico aos sistemas vitais, levando à insuficiência múltipla de órgãos. A ausência da enzima alfa-Gal A para a degradação do composto Gb3 é a base fisiopatológica da doença de Fabry. Assim, pode-se esperar que a substituição exógena dessa enzima atue sobre as manifestações da doença, especialmente se administrada em doses adequadas para distribuição aos tecidos alvo. Dessa forma, o uso de alfacalsidase, enzima recombinante da alfa-Gal A humana, torna-se uma opção terapêutica que atua sobre a etiologia da doença. Alfacalsidase é uma proteína recombinante da enzima α -GAL A humana, produzida por meio de tecnologia de engenharia genética em uma linhagem celular humana. Atua como uma fonte exógena de enzimas para a reposição da deficiência de α -GAL A de base em pacientes com doença de Fabry.

Pergunta: O uso de alfacalsidase é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com doença de Fabry?

Busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até 28 de fevereiro de 2019 nas bases “Registro Cochrane Central de Ensaio Controlados”, “*The Cochrane Library*”, “MEDLINE” via Pubmed, “Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde” (LILACS) e “*Centre for Reviews and Dissemination*” (CRD). Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados, em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos 17 artigos completos para a avaliação clínica e econômica. De acordo com as evidências científicas avaliadas, a utilização da terapia de reposição enzimática (TRE) com alfacalsidase em pacientes acima de sete anos mostrou-se uma terapia bem tolerada, além de levar ao aumento do *clearance* de Gb3 e melhora da função autonômica. Com relação à eficácia, alfacalsidase apresentou resultados clinicamente significativos em diferentes aspectos da doença de Fabry (redução do nível de dor neuropática incapacitante, melhora do *pain-related quality of life*, função cardíaca e renal) na comparação *versus* placebo. Alfacalsidase ainda levou à melhora em anormalidades relacionadas à sudorese e audição, e foi capaz de estabilizar a função renal em avaliações em longo prazo, inclusive de pacientes com comprometimento renal avançado.

Síntese de informações econômicas: Para a avaliação econômica foram elaboradas análises de impacto orçamentário comparando 3 cenários de incorporação exclusiva de alfacalsidase ao cenário atual, em que não há tratamento para a doença disponível no SUS. Adicionalmente, foi realizada uma avaliação de custo-efetividade, comparando o uso de alfacalsidase ao tratamento suporte padrão (tratamento paliativo) para pacientes com doença de Fabry, sob a perspectiva do SUS.

Recomendações: A utilização da TRE com alfacalsidase em pacientes acima de sete anos mostrou-se uma terapia bem tolerada, além de levar ao aumento do *clearance* de Gb3 e à melhora da função autonômica. Com relação à eficácia, alfacalsidase apresentou resultados clinicamente significativos em diferentes aspectos da doença de Fabry (redução do nível de dor neuropática incapacitante, melhora do *pain-related quality of life*, função cardíaca e renal) na comparação *versus* placebo. Alfacalsidase ainda

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

levou à melhora em anormalidades relacionadas à sudorese e audição, e foi capaz de estabilizar a função renal em avaliações em longo prazo, inclusive de pacientes com comprometimento renal avançado.

A avaliação de impacto orçamentário da TRE com alfa-galactosidase para pacientes com doença de Fabry no Brasil sugere que sua incorporação ao SUS seja mais vantajosa que o cenário atual, no qual os pacientes são atendidos via judicialização.

1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Visão geral da doença

A doença de Fabry é uma desordem genética, com padrão de herança ligado ao x, crônica, progressiva, de armazenamento lisossomal multissistêmico, que é caracterizada pela deficiência ou ausência da enzima alfa-galactosidase A (alfa-Gal A) em seus portadores (1–4). Essa deficiência enzimática altera a capacidade de decomposição de globotriaosilceramida (Gb3), uma substância adiposa, levando a um acúmulo progressivo desse composto nas células (1–3).

A doença de Fabry pertence a um grupo de pelo menos 50 distúrbios geneticamente distintos, relacionados bioquimicamente ao armazenamento lisossômico (2). Segundo o *Orphanet*, a incidência anual da doença de Fabry é de 1 em 80.000 nascidos vivos (4). Dentre os homens, estima-se a ocorrência de um caso a cada 40.000 nascidos vivos, representando, assim, a segunda alteração por acúmulo lisossômico mais frequente (5).

A doença de Fabry pode ser classificada por sua forma clássica e pelas suas variantes tardias, e é caracterizada por manifestações neurológicas, cutâneas, renais, cardiovasculares, musculoesqueléticas e cerebrovasculares específicas (4,6). A confirmação do diagnóstico da doença pode ser feita através de testes enzimáticos (em homens hemizigóticos) da atividade do gene *GLA* e testes genéticos (7).

Inicialmente, o tratamento para a doença de Fabry consistia principalmente de cuidados sintomáticos e medidas inespecíficas para o tratamento de complicações clínicas através de analgesia, profilaxia do acidente vascular encefálico, intervenções cardíacas (incluindo marca-passo), diálise e transplante renal (8). Atualmente, recomenda-se a terapia de reposição enzimática (TRE), que está associada à diminuição da maioria dos sinais e sintomas da doença (9,10).

1.2 Epidemiologia e caracterização como doença rara

Segundo o *Orphanet*, a incidência anual da doença de Fabry é de 1 em 80.000 nascidos vivos, e a prevalência é estimada em 1-5/10.000 (4). Destaca-se que, no Brasil, são definidas como doenças raras aquelas que afetam até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos (11).

Dentre os homens, estima-se a ocorrência de um caso a cada 40.000 nascidos vivos (5). Acredita-se que, devido à existência das variantes intermediárias da doença e aos casos diagnosticados *post mortem* e àqueles diagnosticados no contexto de um familiar afetado, a incidência da doença pode estar subestimada (5). A doença também ocorre em mulheres, mas os dados de prevalência são conflitantes. Estudo realizado em Taiwan evidenciou a prevalência de 1:40,840 (12).

Adicionalmente, a doença de Fabry é uma patologia pan-étnica. Entretanto, devido à sua raridade, a determinação precisa de frequência da doença é difícil (2). A maioria dos relatos da doença de Fabry é em caucasianos, mas casos isolados foram relatados em populações asiáticas (13).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

1.3 Etiologia e fisiopatologia

A doença de Fabry, um erro inato do metabolismo, é causada por mutações no gene da *GLA*. Este gene é responsável pelo desenvolvimento da enzima alfa-Gal A. Esta enzima é ativa em lisossomos, que são estruturas que servem como centros de reciclagem dentro das células (1,5).

A alfa-Gal A é responsável pela metabolização de Gb3. As mutações no gene *GLA* alteram a estrutura e a função da enzima, impedindo que ela metabolize esta substância de maneira eficaz. Como resultado, ocorre o acúmulo de Gb3 nas células em todo o corpo, particularmente em células que revestem vasos sanguíneos da pele e células dos rins, coração e sistema nervoso (1).

As mutações do gene *GLA* que resultam na ausência da atividade da alfa-Gal A levam à forma clássica e grave da doença de Fabry. Por outro lado, as mutações que diminuem, mas não eliminam a atividade da enzima, geralmente causam formas mais leves e de início tardio da doença de Fabry, que afetam apenas o coração ou os rins (1).

1.3.1 Padrão de herança

A doença de Fabry é herdada em um padrão ligado ao cromossomo X. Uma condição é considerada ligada ao X se o gene mutado que causa a desordem estiver localizado no cromossomo sexual X. Nos homens, que apresentam apenas um cromossomo X, uma cópia alterada do gene *GLA* é suficiente para causar a condição. Como as mulheres apresentam duas cópias do cromossomo X, uma cópia alterada do gene geralmente leva a sintomas menos graves ou, mais raramente, a nenhum sintoma (1).

Entretanto, diferentemente de outros distúrbios ligados ao cromossomo X, a doença de Fabry causa distúrbios clínicos significativos em muitas mulheres que possuem uma cópia alterada do gene *GLA*. Essas mulheres podem apresentar características clássicas da doença, incluindo anormalidades do sistema nervoso, alterações da função renal, dor crônica e fadiga. Os sinais e sintomas da doença de Fabry geralmente começam mais tarde na vida e são mais leves nas mulheres do que em seus familiares homens afetados (1).

1.4 Classificação

A doença de Fabry pode ser classificada por sua forma clássica, heterozigótica e pelas suas variantes de início tardio (6). Embora clinicamente heterogênea, a doença de Fabry clássica geralmente é uma doença de lenta progressão, em que os sinais e sintomas mudam à medida que o paciente envelhece. Os pacientes com essa forma da doença apresentam menos atividade de alfa-Gal A (6,14). As manifestações clínicas geralmente se tornam evidentes na infância ou na adolescência. As principais causas de morte são insuficiência renal, doença cardíaca ou acidente vascular encefálico (6).

As mulheres heterozigotas podem ser portadoras assintomáticas ou podem desenvolver manifestações leves à graves da doença, por causa da inativação do cromossomo X (14).

Adicionalmente, as formas de início tardio geralmente apresentam características que envolvem apenas um único sistema. Pacientes portadores dessas variantes apresentam maior atividade enzimática residual. Acredita-se que as formas atípicas, normalmente variantes cardíacas e renais, tenham surgido como resultado de mutações *missenses* que estão associadas à uma atividade enzimática residual suficiente para prevenir sintomas na infância e na vida adulta precoce (6,14).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

1.5 Manifestações clínicas

A doença de Fabry é caracterizada por manifestações neurológicas, cutâneas, renais, cardiovasculares, musculoesqueléticas e cerebrovasculares específicas (4). De modo geral, as manifestações clínicas da doença incluem episódios de dor, particularmente nas mãos e nos pés, aglomerados de pequenas manchas vermelho-escuras na pele, chamadas angioqueratomas, hipoidrose, opacidade da córnea, problemas com o sistema gastrointestinal, zumbidos e perda auditiva (1,4).

Adicionalmente, a doença também envolve complicações potencialmente fatais, como insuficiência renal progressiva, insuficiência cardíaca e acidente vascular encefálico. Alguns indivíduos afetados apresentam formas mais leves da doença, que aparecem mais tardiamente e afetam apenas o coração ou os rins (1).

1.5.1 Dados do registro *Fabry Outcome Survey* (FOS)

O *Fabry Outcome Survey* (FOS) é um registro internacional, observacional, financiado pela Shire (empresa agora parte do Grupo Takeda) para pacientes diagnosticados com doença de Fabry que são candidatos ou que estejam recebendo TRE com alfa-galactosidase. Em primeiro de junho de 2016 o registro incluía dados de 2.962 pacientes. As respostas ao tratamento são coletadas a cada seis meses, enquanto pacientes que não são tratados são revistos anualmente para monitorização da progressão da doença. Desde de sua criação em 2001, o registro FOS acompanha um total de 24 países, sendo 22 que participam ativamente, incluindo o Brasil (15).

Segundo dados do FOS, manifestações cardíacas incluíram hipertrofia ventricular esquerda com cardiomiopatia, fibrose miocárdica e sintomas como angina, palpitações e dispneia, os quais foram frequentemente reportados em homens e mulheres não tratados (15,16). Adicionalmente, doença cardíaca contabilizou 20% de todos os óbitos e foi a causa mais frequente de morte entre mulheres (15,17).

Para as manifestações renais, dados do FOS indicaram que o declínio progressivo na função renal ocorreu em aproximadamente metade dos pacientes, enquanto doença renal foi observada em 84% (15,18). Adicionalmente, na avaliação das manifestações clínicas no *baseline* de 366 pacientes do registro FOS, a necessidade de transplante renal ou diálise foi reportada em 17% dos homens e 1% das mulheres (15,16).

Ainda para estes 366 pacientes (16), os sinais e sintomas mais frequentemente reportados foram manifestações neurológicas, observadas em 84% dos pacientes do sexo masculino e 79% das pacientes do sexo feminino. O sintoma neurológico mais comum foi dor neuropática (76% homens e 64% mulheres) (15,16). Sintomas auditivos, como zumbido e perda auditiva, foram descritos em 57% dos homens e 47% das mulheres (15,16).

Manifestações gastrointestinais foram reportadas em 57% dos homens e 47% das mulheres. (16)

Em outra análise de FOS (n=342), os sintomas mais comuns foram dor abdominal em 33% dos pacientes e diarreia em 21% (19). Manifestações dermatológicas (n=714) foram reportadas em 78% dos homens e 50% das mulheres. Adicionalmente, angioqueratomas foram vistos em 66% e 36%, em homens e mulheres respectivamente, e telangiectasias em 23% e 9%, respectivamente. Outros sinais dermatológicos associados à doença de Fabry foram anormalidades relacionadas ao suor (hipoidrose, hiperidrose e anidrose), edema periférico e linfedema (20).

Manifestações oculares na doença de Fabry também foram descritas em pacientes do registro FOS, estas incluíram córnea verticilata, tortuosidade/aneurisma dos vasos da retina e catarata posterior *spoke-like Fabry*. Destaca-se que as manifestações oftalmológicas, em sua maioria, não resultam em perda visual ou sintomas, porém a presença da córnea verticilata, por exemplo, é um sinal sugestivo de doença de Fabry (21,22).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

1.6 Diagnóstico

O diagnóstico da doença de Fabry é considerado difícil na prática clínica. Manifestações da doença na infância são variadas e inespecíficas, envolvem vários órgãos e são facilmente confundidas com manifestações de outras patologias, incluindo doenças reumáticas (7). A dificuldade do diagnóstico leva a um atraso de 10 anos entre a idade do início dos sintomas e a idade no diagnóstico (7).

Geralmente, os casos detectados por suspeitas clínicas são de homens afetados pela doença. Quando um novo homem é diagnosticado com doença de Fabry, uma avaliação dos parentes permite a confirmação do diagnóstico de outros membros da família afetados (Tabela 1)(7,23).

Tabela 1. Diagnóstico definitivo da doença de Fabry. Biegstraaten et al 2015. (23)

Diagnóstico definitivo de doença de Fabry	
Homens	Mulheres
Mutação GLA	Mutação GLA
+	+
Deficiência de $\leq 5\%$ de AGAL-A do valor médio de referência em leucócitos	AGAL-A normal ou deficiente em leucócitos
+	+
A ou B ou C	
A	
≥ 1 sinal/sintoma característico de doença de Fabry (dor neuropática, córnea verticilata ou angioqueratoma)	
B	
Aumento de Lyso Gb3 plasmático	
C	
Membro da família com diagnóstico definitivo de doença de Fabry e mesma mutação GLA	

Após a suspeita clínica, a confirmação do diagnóstico em homens hemizigóticos é feita demonstrando ausência ou redução da atividade da enzima alfa-Gal A. A determinação da atividade enzimática de alfa-Gal A pode ser realizada nos leucócitos sanguíneos ou fibroblastos retirados da pele do paciente. Entretanto, em mulheres heterozigotas que podem apresentar atividade da enzima alfa-Gal A, a confirmação do diagnóstico não se baseia na determinação da atividade enzimática, sendo o teste genético o único método confiável (7).

Recentemente, a determinação da atividade do gene *GLA* através de amostras de sangue seco, testadas em papéis de filtro, mostrou-se altamente sensível e específica para o diagnóstico de homens com doença de Fabry. A implementação deste método permite testar amostras de pacientes que estão longe dos laboratórios de referência, melhorando assim o acesso do paciente ao diagnóstico (7).

Vale ressaltar que os testes genéticos para identificação da mutação causadora de doenças são testes valiosos e complementares para diagnóstico conclusivo (7).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

2 ABORDAGEM TERAPÊUTICA

2.1 Tratamento

Previamente, o tratamento para a doença de Fabry consistia principalmente em cuidados sintomáticos e medidas inespecíficas para o tratamento de complicações clínicas, através de analgesia, profilaxia do acidente vascular encefálico, intervenções cardíacas (incluindo marca-passo), diálise e transplante renal (8).

O controle da dor neuropática pode ser estabelecido por administração de fenitoína, carbamazepina, gabapentina, amitriptilina ou nortriptilina. Os anti-inflamatórios não esteroides são geralmente ineficazes, portanto, se necessário, medicamentos anti-inflamatórios não-hormonais ou derivados de opiáceos podem ser prescritos. Os episódios de "crises de Fabry" podem ser prevenidos através da diminuição da exposição a mudanças extremas de temperatura, particularmente durante o exercício físico, e mantendo o paciente bem hidratado (8).

Em relação às manifestações oculares, podem ser prescritos lubrificantes para casos de deficiência na produção de lágrimas devido à hipoidrose (8).

Para o tratamento de angioquetaroma é recomendado o tratamento com eletrocoagulação de lesão cutânea, crioterapia ocular e exérese de cisto dermoide.

Os sintomas de esvaziamento gástrico tardio, relacionados à neuropatia autonômica, podem ser tratados com metoclopramida. Complicações trombóticas e tromboembólicas podem ser prevenidas pela administração de baixas doses de ácido acetilsalicílico. A profilaxia com anticoagulantes e agentes antiagregantes plaquetários é importante em pacientes com histórico de AVE isquêmico transitório ou infarto, bem como nos casos de doença vascular encefálica e retiniana. A proteção vascular pode ser intensificada com inibidores da conversão de angiotensina, ácido fólico e estatinas (24).

Adicionalmente, pacientes com controle inadequado da pressão sanguínea e proteinúria evidente devem ser adequadamente tratados (8). Para casos de doença renal, recomenda-se o controle da hipertensão arterial, diálise e até transplante renal. Em casos de doença cardíaca, o controle de arritmias com medicamentos antiarrítmicos, marca-passo e transplante de coração são indicados (24).

O avanço mais importante no tratamento da doença de Fabry foi a introdução da terapia de reposição enzimática (TRE) (10). Tal terapia é associada com a diminuição da maioria dos sinais e sintomas, melhorando a qualidade de vida e prolongando a sobrevivência daqueles que convivem com a doença de Fabry (9).

Atualmente há dois produtos para TRE: alfafalsidase e betagalsidase. Ambas são versões da galactosidase A humana e são produzidas em linhas celulares geneticamente modificadas por diferentes técnicas. As sequências primárias de aminoácidos são as mesmas, mas as estruturas das cadeias laterais de oligossacarídeos são diferentes (10).

2.1.1 Medicamentos para TRE atualmente disponíveis no Brasil

Atualmente não há alternativas para a TRE em pacientes com doença de Fabry disponíveis no SUS. Dessa forma, a doença vem sendo tratada com medidas paliativas e de suporte para alívio sintomático (25).

Temos atualmente no Brasil duas medicações aprovadas para o tratamento da doença de Fabry: a alfafalsidase na dose de 0,2mg/Kg a cada 15 dias, e a betagalsidase na dose de 1mg/kg a cada 15 dias. A alfafalsidase é produzida por ativação gênica de linhagem de fibroblastos humanos, enquanto a betagalsidase é produzida de células de ovário de hamster chinês (células CHO). A alfafalsidase é

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

administrada usualmente ao longo de 40 minutos, sem necessidade de pré-medicação, e a betagalsidase é administrada com velocidade de infusão 15mg/h (26).

Os primeiros estudos de TRE em pacientes do sexo masculino com fenótipo clássico demonstraram melhora dos depósitos de Gb3 tecidual em pele, rim e coração após 6 meses do uso de betagalsidase (27). Após estes estudos de fase III o tratamento com TRE foi considerado padrão para os pacientes com o fenótipo clássico da doença de Fabry. A efetividade clínica destas medicações para o tratamento da doença de Fabry foi avaliada em revisão sistemática publicada na Cochrane (n=351 pacientes, 9 estudos) concluindo para a superioridade do tratamento de ambas as apresentações comparadas a placebo em relação a redução dos depósitos de Gb3 e redução da dor neuropática (28,29). Estudos de coorte, apesar de não apresentarem o melhor grau de evidência em doenças raras, oferecem uma boa ferramenta para avaliação da efetividade a longo prazo. Em estudo de coorte, Weidemann et al compararam 40 pacientes com doença de Fabry avançada com 40 controles pareados sem tratamento durante 6 anos e mostraram que os desfechos (“hard endpoints”), como morte, perda da função renal ou aumento de massa ventricular esquerda, continuam ocorrendo apesar do tratamento porém em ritmo mais lento (30). Em estudo prospectivo controlado, Banikazemi et al avaliaram em 82 pacientes durante 35 meses a ocorrência de eventos compostos (cardiovasculares, renais e cerebrais) no tratamento com betagalsidase comparado a placebo. O tratamento com betagalsidase resultou numa redução de 0.47 [95% CI, 0.21 a 1.03]; p = 0.06 na incidência de eventos compostos. Os benefícios foram maiores no subgrupo de pacientes com estimativa da função renal superior a 55ml/min com RR de 0.19 [CI, 0.05 a 0.82]; p = 0.025 sugerindo um melhor efeito nos pacientes com introdução mais precoce da terapia ou com quadro menos grave (31). Estes dados sugerem que o tratamento deva ser introduzido mais precocemente e que, nos casos avançados, ele pode evitar a progressão, porém não leva à reversão de uma lesão já instalada, à semelhança do que acontece com outras patologias crônicas de longa evolução, como o diabetes. Da mesma forma, a análise de evidência em doenças raras não pode ser realizada à semelhança da realizada em doenças de maior prevalência devido ao número reduzido de casos e à heterogeneidade da apresentação clínica e do início da terapia específica, como recentemente comentado por *Giugliani et al* (32).

Para observarmos um efeito de redução de mortalidade na doença de Fabry, que tem baixa incidência e longo período de evolução, recorreremos aos estudos de coorte. O racional são as evidências histológicas de redução dos depósitos de Gb3, que no longo prazo levam às manifestações clínicas da doença de Fabry, pela TER (27,33). No estudo prospectivo de maior duração, a Iniciativa Canadense em Doença de Fabry (“Canadian Fabry Disease Initiative”), foram seguidas três coortes, sendo que numa delas (coorte 1B) os pacientes com indicação de tratamento foram randomizados para alfavagalsidase ou betagalsidase, sem terem sido observadas diferenças na mortalidade ou eventos renais, cardíacos e cerebrais após 5 anos (24). Apenas os pacientes sem indicação de tratamento (coorte 1C) foram seguidos de maneira prospectiva e não receberam tratamento específico (34).

No estudo observacional Registro de Fabry (“Fabry Registry”), Ortiz et al verificaram que apenas 6 meses após o início da TRE já se observa redução na incidência de eventos clínicos graves associados à doença (35). O estudo realizado com dados do Registro de Desfechos em Fabry (FOS, “Fabry Outcome Survey”), em pacientes com 10 anos de tratamento com alfavagalsidase, (n=677) demonstrou estabilidade da função renal e cardíaca e um ganho de sobrevida de 17 anos em relação ao grupo não tratado (36). Dados de longo prazo (10 anos) também foram apresentados por Kampmann et al (n=45) e mostraram estabilidade da massa ventricular esquerda e função renal (37). Na única revisão sistemática com meta-análise publicada por um grupo brasileiro, *Alegria et al* sugerem que a TRE diminui a progressão da doença e pode mesmo trazer leve melhora em alterações já estabelecidas (38). As evidências apresentadas até o momento sugerem que a TRE é benéfica, sobretudo em retardar a progressão da função renal (39,40), em reduzir a cardiopatia (41,42) e em melhorar a dor neuropática (39). Reconhecendo a validade destas

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

evidências em 2018 a CONITEC emitiu parecer favorável à TRE: “concluímos que a TRE com alfa ou betagalactosidase tem efeito relevante na melhoria da hipertrofia cardíaca e da dor (de origem neuropática) destes pacientes. Sobre o momento de introdução do tratamento, não há clareza sobre isso, mas provavelmente no início das alterações (ou mesmo antes dessas)” (43).

Apesar de ambas as opções de tratamento para TRE disponíveis no Brasil serem versões análogas à galactosidase A humana, diferem entre si em alguns pontos.

A maior evidência quanto à efetividade de ambas as apresentações (alfa e betagalactosidase) provém de duas revisões sistemáticas publicadas na Cochrane (28,29). Outra forte evidência provém de estudo canadense prospectivo randomizado, no qual ambas as apresentações resultaram em desfechos compostos (morte, eventos cardiovasculares, neurológicos ou renais) semelhantes após de 5 anos de seguimento (24). Estes mesmos autores mostraram, com 8 anos de seguimento, as mesmas taxas de eventos compostos nos grupos tratados com TER (44). Em estudo de coorte do serviço público dos Países Baixos (n=387 pacientes) utilizando metodologia de escore de propensão ajustado para as principais variáveis de confusão (fenótipo, sexo, massa do ventrículo esquerdo, função renal e idade de início da terapia), os autores também concluíram que houve preservação da função renal e dos parâmetros cardíacos de massa ventricular com ambas as apresentações (45). Corroborando esta análise, a avaliação da CONITEC concluiu: “A despeito de haver discussões sobre a intercambialidade das enzimas beta e alfa galactosidase, e da possibilidade de serem estas funcionalmente similares, a análise aprofundada da literatura clínica sobre este assunto indica que, no que tange aos benefícios do tratamento ou em relação aos aspectos de segurança relevantes (efeitos adversos graves), ambas as formas enzimáticas podem ser consideradas semelhantes” (43).

3 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE

Os pacientes que convivem com a doença de Fabry apresentam menor qualidade de vida (QV) em comparação com indivíduos saudáveis. A dor e a anidrose neuropáticas são preditores de QV diminuída, presumivelmente como marcador de uma forma mais grave da doença (46). A doença renal em fase terminal e complicações cardiovasculares ou cerebrovasculares limitam a expectativa de vida de homens e mulheres não tratados com reduções de 20 e 10 anos, respectivamente, em relação à população em geral (4).

4 NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS

Como dito anteriormente, por tratar-se de uma doença de caráter progressivo, o acúmulo de Gb3 na doença de Fabry promove dano crônico aos sistemas vitais, levando à insuficiência múltipla de órgãos (4).

A ausência da enzima alfa-Gal A para a degradação do composto Gb3 é a base fisiopatológica da doença de Fabry. Assim, pode-se esperar que a substituição exógena dessa enzima atue sobre as manifestações da doença, especialmente se administrada em doses adequadas para distribuição aos tecidos alvo (47). Dessa forma, o uso do alfa galactosidase, enzima recombinante da alfa-Gal A humana, torna-se uma opção terapêutica que atua sobre a etiologia da doença.

Destaca-se que, em 30 de janeiro de 2014, foi publicada a Portaria nº 199, instituindo a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, que tem entre seus princípios a incorporação e uso de tecnologias voltadas para a promoção, prevenção e cuidado integral na Rede de Atenção à Saúde, incluindo o SUS, assim como a disponibilização de tratamento medicamentoso (11). Nesse contexto, a incorporação de alfa galactosidase (Replagal®) ao rol de medicamentos órfãos

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

disponibilizados pelo SUS possibilita a ampliação do acesso ao tratamento de uma doença rara, além de fornecer aos pacientes com doença de Fabry uma nova alternativa terapêutica, uma vez que o tratamento atualmente disponibilizado consiste apenas no manejo dos sintomas e complicações da doença.

5 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA – ALFAGALSIDASE (REPLAGAL®)

Alfagalsidase (Replagal®) é uma formulação recombinante de alfa-Gal A humana, modificadora do curso da doença de Fabry (48). Seu uso é indicado para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry (49). É designado como um medicamento órfão para o tratamento da doença de Fabry na Austrália. (50)

O uso de alfagalsidase (Replagal®) é contraindicado em casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes, podendo acarretar em risco à vida por reação anafilática (49).

5.1 Mecanismo de ação

A ação da enzima alfagalsidase consiste na hidrólise de Gb3, clivando um resíduo galactose terminal da molécula. O tratamento com a enzima reduz o acúmulo de Gb3 em muitos tipos de células, incluindo células endoteliais e parenquimatosas (49).

A alfagalsidase foi 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).

5.2 Posologia e modo de administração

Alfagalsidase (Replagal®) é administrada na dose de 0,2 mg/kg de peso corporal em semanas alternadas, por infusão intravenosa, durante 40 minutos (49).

Para administração de alfagalsidase (Replagal®) recomenda-se o cálculo da dose e número de frascos necessários do medicamento. Adicionalmente, deve-se diluir o volume total de alfagalsidase (Replagal®) concentrado necessário em 100 mL de solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para a infusão. Recomenda-se, ainda, que a infusão ocorra durante 40 minutos, utilizando acesso intravenoso e filtro integrado. Vale ressaltar que, uma vez que não há conservantes, recomenda-se que a administração seja iniciada imediatamente após a diluição (49).

5.3 Preço do medicamento

O preço fábrica (PF) ICMS 18% aprovado para alfagalsidase (Replagal®) 3,5 mg/3,5 mL é R\$ 5.838,27. O preço proposto para incorporação é de R\$ 3.802,22 (Tabela 2), representando um desconto de aproximadamente 35%, condicionado a um cenário de incorporação exclusiva de alfagalsidase para a população a ser tratada, conforme será abordado na seção de Impacto Orçamentário.

Tabela 2. Preço de Alfagalsidase para incorporação

Tecnologia	Preço	Fonte
Alfagalsidase 3,5 mg/3,5mL	R\$ 3.802,22	Fabricante

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

6 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS – REVISÃO SISTEMÁTICA

6.1 Finalidade

Este documento tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança da alfafalsidase (Replagal®) no tratamento de pacientes portadores da doença de Fabry. Além disso, foi avaliado o impacto ao orçamento da incorporação do medicamento ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Embora para muitas doenças raras novas terapias ainda não representem a cura, um passo importante vem sendo dado no sentido de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo o impacto das complicações sobre o estado de saúde.

Atualmente, o Ministério da Saúde (MS) disponibiliza Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas relacionadas a diversas doenças raras no âmbito do SUS, porém nenhum destes direcionado para a doença de Fabry. Até o momento, o manejo desta condição consiste basicamente em tratamento paliativo para controle dos sintomas e complicações.

Nesse contexto, este documento visa fornecer evidências necessárias que suportem a incorporação de alfafalsidase (Replagal®), uma terapia de reposição enzimática (TRE), ao rol de medicamentos órfãos disponibilizados pelo SUS, possibilitando a ampliação do acesso ao tratamento de doenças raras.

6.2 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 3).

Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.

P – População	Pacientes (acima de 7 anos) com diagnóstico confirmado de doença de Fabry.
I – Intervenção	Replagal® (alfafalsidase).
C – Comparação	Sem restrição de comparadores. Não foram definidos comparadores uma vez que não existe tratamento medicamentoso específico para doença de Fabry no âmbito do SUS.
O – Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança, qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e avaliações econômicas.

Pergunta: O uso de alfafalsidase é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com doença de Fabry?

6.2.1 População

Pacientes (acima de sete anos) com diagnóstico confirmado de doença de Fabry.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

6.2.2 Intervenção

Replagal® (alfagalsidase).

6.2.3 Comparação

Sem restrição de comparadores. Não foram definidos comparadores uma vez que não existe tratamento medicamentoso específico para doença de Fabry no âmbito do SUS.

6.3 Estratégia de busca

6.3.1 Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e avaliações econômicas que avaliaram a alfa-galactosidase em pacientes com doença de Fabry. As buscas eletrônicas foram realizadas até 28 de fevereiro de 2019 nas bases de dados: Registro Cochrane Central de Ensaio Controlado, *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (ANEXO 3).

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

6.3.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 4). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 5.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para RS + ECR	Filtro para econômico
PUBMED	("Fabry Disease"[Mesh] OR "alpha-Galactosidase A Deficiency Disease" OR "alpha Galactosidase A Deficiency Disease" OR "Anderson-Fabry Disease" OR "Anderson Fabry Disease" OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum" OR "Angiokeratoma Diffuse" OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency" OR "Deficiency, Ceramide Trihexosidase" OR "Fabry's Disease" OR "GLA Deficiency" OR "Deficiency, GLA" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis" OR "Lipidosis, Hereditary Dystopic" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency" OR "Deficiency, alpha-Galactosidase A" OR "alpha Galactosidase A Deficiency" OR "Angiokeratoma, Diffuse" OR "Diffuse Angiokeratoma")	("agalsidase alfa" [Supplementary Concept] OR "alpha-D-galactopyranosidase" OR "alpha-D-galactosidase" OR "recombinant alpha-galactosidase A" OR "alpha-galactosidase" OR "Replagal")	(search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh] OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study"[pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))
LILACS	("Fabry Disease" OR "Enfermedad de Fabry" OR "Doença de Fabry" OR "Angiokeratoma Corpóreo Difuso" OR "Doença de Anderson-Fabry")	("agalsidase alfa" OR "Replagal")	-	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Beneficio" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Beneficio" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença")

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo

Takeda.

OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamiento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Control Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

CRD

(Fabry Disease)

(agalsidase alfa OR Replagal)

–

–

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Tabela 5. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SENSIBILIZADA (RS + ECR)**

((("Fabry Disease"[Mesh] OR "alpha-Galactosidase A Deficiency Disease" OR "alpha Galactosidase A Deficiency Disease" OR "Anderson-Fabry Disease" OR "Anderson Fabry Disease" OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum" OR "Angiokeratoma Diffuse" OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency" OR "Deficiency, Ceramide Trihexosidase" OR "Fabry's Disease" OR "GLA Deficiency" OR "Deficiency, GLA" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis" OR "Lipidosis, Hereditary Dystopic" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency" OR "Deficiency, alpha-Galactosidase A" OR "alpha Galactosidase A Deficiency" OR "Angiokeratoma, Diffuse" OR "Diffuse Angiokeratoma") AND ("agalsidase alfa" [Supplementary Concept] OR "alpha-D-galactopyranosidase" OR "alpha-D-galactosidase" OR "recombinant alpha-galactosidase A" OR "alpha-galactosidase" OR "Replagal")) AND ((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))

Resultado: 902 títulos

▪ **ESTRATÉGIA 3 - BUSCA ECONÔMICA**

((("Fabry Disease"[Mesh] OR "alpha-Galactosidase A Deficiency Disease" OR "alpha Galactosidase A Deficiency Disease" OR "Anderson-Fabry Disease" OR "Anderson Fabry Disease" OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum" OR "Angiokeratoma Diffuse" OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency" OR "Deficiency, Ceramide Trihexosidase" OR "Fabry's Disease" OR "GLA Deficiency" OR "Deficiency, GLA" OR "Hereditary Dystopic Lipidosis" OR "Lipidosis, Hereditary Dystopic" OR "alpha-Galactosidase A Deficiency" OR "Deficiency, alpha-Galactosidase A" OR "alpha Galactosidase A Deficiency" OR "Angiokeratoma, Diffuse" OR "Diffuse Angiokeratoma") AND ("agalsidase alfa" [Supplementary Concept] OR "alpha-D-galactopyranosidase" OR "alpha-D-galactosidase" OR "recombinant alpha-galactosidase A" OR "alpha-galactosidase" OR "Replagal")) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultado: 46 títulos

LILACS

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Fabry Disease" OR "Enfermedad de Fabry" OR "Doença de Fabry" OR "Angioceratoma Corpóreo Difuso" OR "Doença de Anderson-Fabry") AND ("agalsidase alfa" OR "Replagal")

Resultado: 3 títulos

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

((("Fabry Disease" OR "Enfermedad de Fabry" OR "Doença de Fabry" OR "Angioceratoma Corpóreo Difuso" OR "Doença de Anderson-Fabry") AND ("agalsidase alfa" OR "Replagal")) AND (mh:economia OR economía OR

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Beneficio" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deductibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Farmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultado: 45 títulos

CRD

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

((Fabry Disease) AND (agalsidase alfa OR Replagal))

Resultados: 2 títulos

COCHRANE

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA REVISÕES COMPLETAS DA COCHRANE**

(Fabry Disease) AND (agalsidase alfa OR Replagal)

Resultados: 2 títulos

RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

6.4 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes acima de sete anos de idade com diagnóstico confirmado de doença de Fabry;
- Comparação direta ou indireta com o tratamento padrão ou placebo;

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

- Estudos que apresentaram resultados para desfechos de eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde com alfacalsidase.

Foram excluídos os seguintes estudos:

- Estudos observacionais, registros de ensaios clínicos, revisões narrativas, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos, relatos ou séries de casos, estudos de fase I e estudos que avaliaram o *switch* de betagalsidase para alfacalsidase. Além disso, foram excluídos estudos que apresentavam um *n* de pacientes ≤ 10 .

6.5 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

6.5.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (51), as publicações incluídas na revisão foram analisadas conforme o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e impactos na sua conclusão.

6.5.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (51), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito na Figura 1.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

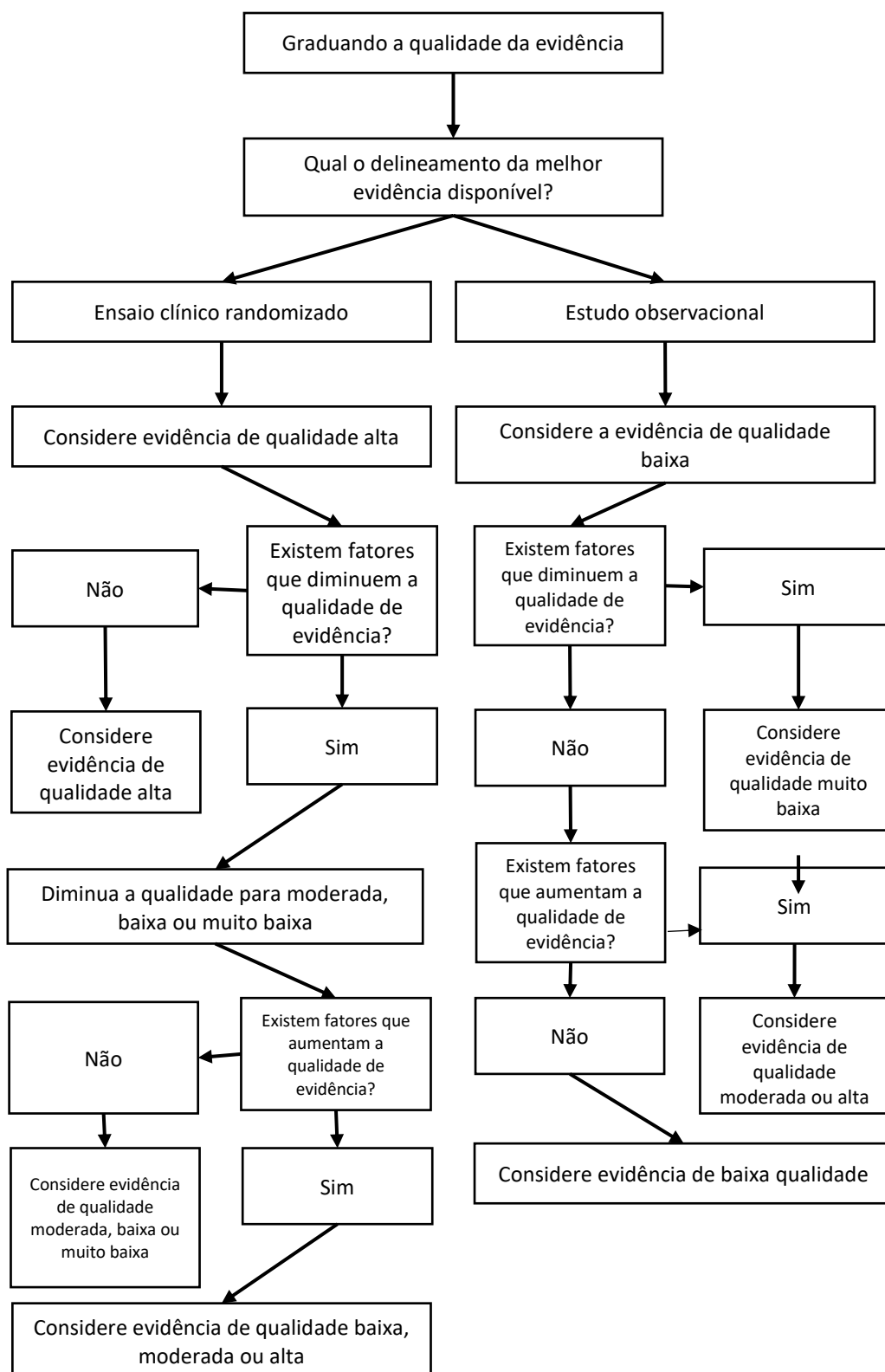


Figura 1. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (51)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

6.6 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

6.6.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 902 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 76 estudos para leitura na íntegra. Desses, 17 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Tabela 6; Figura 2).

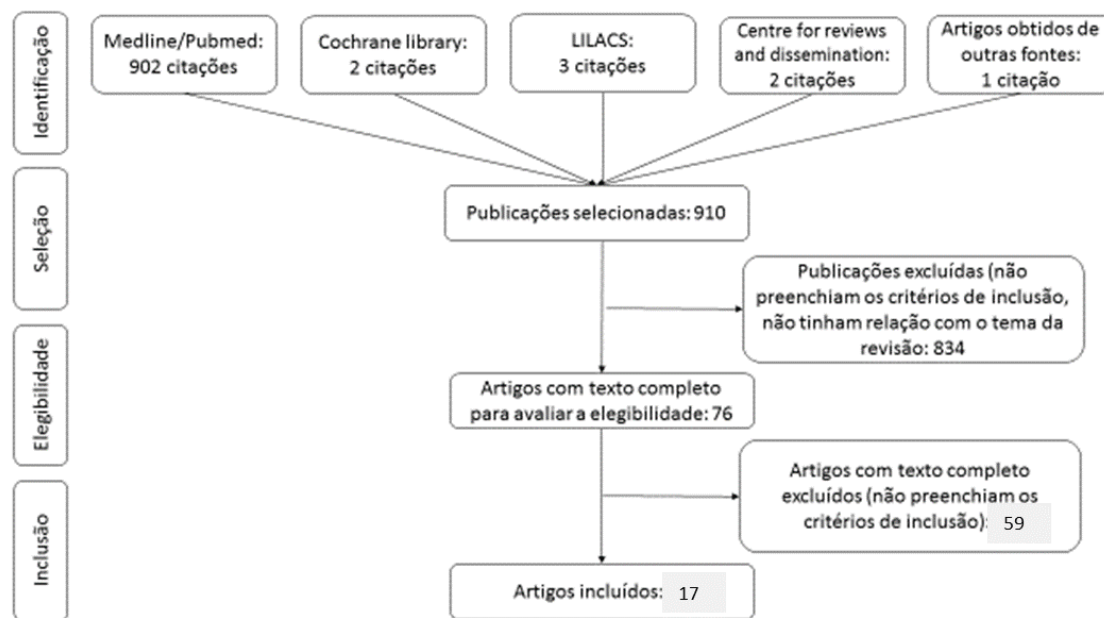


Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 6. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Primeiro autor	Publicação	Ano
El Dib (29)	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	2016
Spada (52)	<i>Molecular Genetics and Metabolism</i>	2018
Ries (53)	<i>Pediatrics</i>	2006
Schiffmann (54)	<i>J Pediatr</i>	2010
Schiffmann (55)	<i>Orphanet J Rare Dis</i>	2014
Goker-Alpan (56)	<i>Drug Des Devel Ther</i>	2016
Schiffmann (39)	<i>JAMA</i>	2001
Schiffmann (57)	<i>Muscle Nerve</i>	2003
Schiffmann (58)	<i>Nephrol Dial Transplant</i>	2006

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Primeiro autor	Publicação	Ano
Hughes (42)	<i>Heart</i>	2008
West (59)	<i>J Am Soc Nephrol</i>	2009
Hajioff (60)	<i>J Inherit Metab Dis</i>	2003
Whybra (61)	<i>Genet Med</i>	2009
Baehner (62)	<i>J Inherit Metab Dis</i>	2003
Goker-Alpan (63)	<i>JIMD Rep</i>	2015
Palla (64)	<i>J Neurol</i>	2007
Hajioff (65)	<i>Acta Paediatr</i>	2003

6.6.2 Descrição dos estudos selecionados

Os 17 estudos selecionados encontram-se descritos abaixo. Resumos desses estudos são apresentados nas Tabelas 11 a 16, com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação de acordo com o ANEXO 5.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no ANEXO 6.

6.6.2.1 REVISÃO SISTEMÁTICA/METANÁLISE

El Dib 2016

El Dib *et al.*, 2016 (29), avaliaram a eficácia e segurança da TRE para o tratamento da doença de Fabry. Foram incluídos nove estudos (ensaios clínicos randomizados ou estudos *quasi*-experimentais com um total de 351 participantes que avaliaram alfa ou betagalactosidase *versus* placebo ou uma *versus* a outra. De acordo com a pergunta de pesquisa desse dossiê, só serão descritos os resultados referentes a alfa galactosidase para as comparações de interesse.

Dentre os estudos incluídos, dois (Hughes *et al.*, 2008 (42) e Schiffmann *et al.*, 2001 (39)) avaliaram a alfa galactosidase *versus* placebo (n=41), sendo ambos ensaios clínicos randomizados, duplo cegos e controlados por placebo. O período de acompanhamento para os dois estudos foi de seis meses, porém um deles (42) apresentou um período de extensão aberto de 24 meses.

Os dois estudos incluíram apenas homens (n=15 (42) e n= 26 participantes (39)) com idade ≥ 18 anos, e avaliaram o uso de alfa galactosidase administrada por via intravenosa na dosagem de 0,2 mg/Kg por 20 ou 40 minutos.

Foram avaliadas medidas de doppler transversal, volume ventricular esquerdo, frequência cardíaca e volume sistólico. Parâmetros adicionais de doppler também foram obtidos, como pico de velocidade de fluxo, velocidade média de fluxo, velocidade diastólica final, índice de pulsatilidade e índice de resistência (39). Para o estudo de Hughes *et al.*, 2008 (42), foram avaliados no *baseline* e em seis meses de acompanhamento: massa ventricular esquerda (LVM) por meio de ressonância magnética, duração do QRS, níveis de Gb3 no tecido cardíaco, sedimentos da urina e plasma e eventos adversos (EAs).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

As variações na concentração de Gb3 no plasma e tecido foram reportadas em seis meses (final do tratamento) nos dois estudos incluídos. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento para a concentração no plasma (diferença média [DM] agrupada de -2,07; intervalo de confiança [IC] 95%: -6,64 a 2,50). Também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação as subcategorias: Gb3 no sedimento urinário (DM: -812,00; IC 95%: -1897,83 a 273,83) e Gb3 renal (DM: -2,50; IC 95%: -9,47 a -4,47).

A gravidade do *Brief Pain Inventory*¹ (BPI) foi reportada por um estudo (39). Observou-se uma diferença estatisticamente significativa a favor do grupo alfagalsidase quando comparado ao placebo em todas as subcategorias estudadas: em mais de um mês e até três meses (DM: -2,10; IC 95%: -3,79 a -0,41), em mais de três meses e até cinco meses (DM: -1,90; IC 95%: -3,65 a -0,15) e em mais de cinco meses e até seis meses (DM: -2,00; IC 95%: -3,66 a -0,34) (Figura 3).

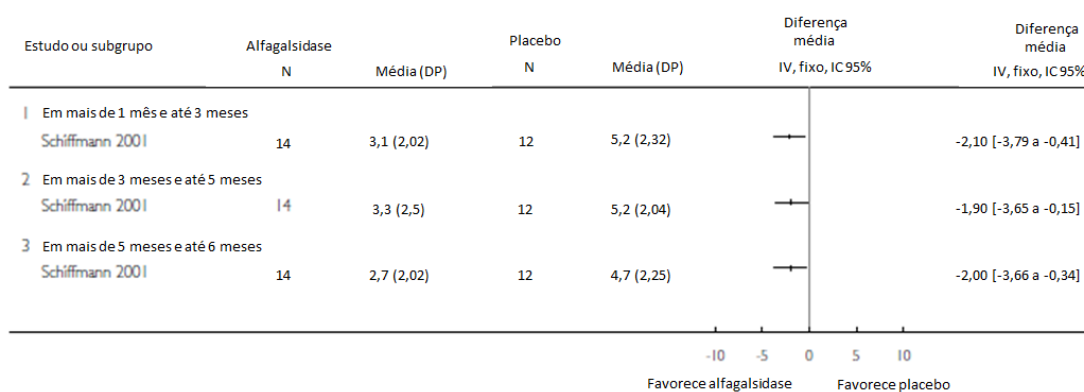


Figura 3. Comparação alfagalsidase versus placebo para o desfecho gravidade do *Brief Pain Inventory Severity*. El Dib, 2016. (29)

DP: desvio padrão.

Para o BPI *pain-related quality of life* não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para as avaliações em mais de um mês e até três meses, e em mais de três meses e até cinco meses. Contudo, em mais de cinco meses e até seis meses observou-se uma diferença significativa a favor de alfagalsidase (DM: -2,10; IC 95%: -3,92 a -0,28) (Figura 4) (29).

¹ É utilizado para medir a intensidade da dor e a sua interferência em vários domínios funcionais. A forma reduzida apresenta 9 questões relacionadas a dor.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

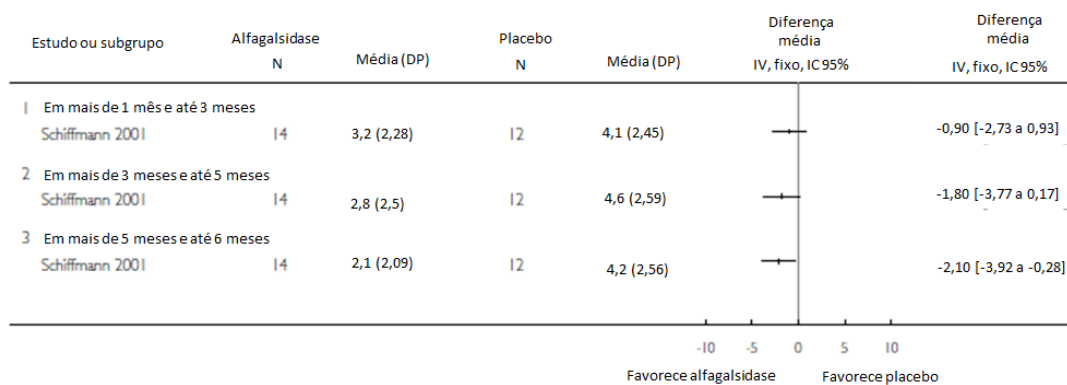


Figura 4. Comparação alfagalsidase versus placebo para o desfecho *Brief Pain Inventory Severity pain-related quality of life*. El Dib, 2016. (29)

Os efeitos da terapia na função renal foram reportados em um estudo (39). O *clearance* de creatinina e inulina foram utilizados para estimar a taxa de filtração glomerular. De acordo com os resultados, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ao final do tratamento (DM:10,30; IC 95%: -15,37 a 35,97 e DM: -0,50; IC 95%: -21,36 a 20,36) (dados para 24 de 26 participantes). Também não foram observadas diferenças significativas para glomérulo com alargamento mesangial em até seis meses, glomeruloesclerose segmentar e glomérulo-obsolente para o mesmo período (dados para 21 de 26 participantes).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à média da espessura da parede ventricular esquerda (DM: -0,79; IC 95%: -3,62 a 2,04), diâmetro interno do ventrículo esquerdo (diastólico) (DM: -3,70; IC 95%: -11,73 a 4,33), diâmetro interno do ventrículo esquerdo (sistólico) (DM: -2,70; IC 95%: -9,91 a 4,51) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (DM: 1,88; IC 95%: -4,68 a 8,44) (dados para 14 de 15 participantes).

Com relação a qualidade dos estudos, Hughes *et al.*, 2008 (42), apresentou risco incerto de viés para a geração da sequência de randomização, *concealment* e desfechos incompletos (não são descritas retiradas, descontinuações e a população por intenção de tratar [ITT]), enquanto Schiffmann *et al.*, 2001 (39), apresentou risco incerto de viés para o processo de cegamento.

Spada 2018

Spada (2018) (52) apresenta artigo que revisa publicações recuperadas na pesquisa bibliográfica, que descrevem os resultados da TRE na população pediátrica (pacientes menores de 18 anos) publicados até 31 de janeiro de 2017. Os desfechos selecionados para análise incluíram GL-3 e liso-GL-3 no plasma e urina, histologia do tecido, medidas da função renal e cardíaca e morfologia cardíaca, bem como parâmetros do sistema nervoso, como dor, desfechos gastrointestinais e qualidade de vida. Um total de 34 publicações foram incluídas na análise sistemática da literatura, pois relataram dados de desfechos de terapia de reposição enzimática em pacientes pediátricos. As publicações disponíveis foram ensaios clínicos, estudos observacionais e relatos de casos.

Para desfechos de GL-3 no plasma, a alfagalsidase 0,2mg/kg em semanas alternadas está associada a reduções plasmáticas de GL-3 em 5 publicações de ensaios clínicos com braço único (53–56,66). Para GL-3 na urina, cinco ensaios clínicos de braço único com pacientes pediátricos que receberam alfagalsidase relataram redução do nível de GL-3 urinário (53–56,66).

Para o desfecho de função renal, quatro ensaios clínicos de braço único, incluindo dois estudos de extensão, relataram que valores estimados de eGFR, normais no início do estudo, não se alteraram

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

após 6 a 78 meses de terapia de reposição enzimática (53–55). Para desfecho de albuminúria foi encontrada uma publicação de estudo clínico de braço único, que relatou albuminúria normal após 6 meses de tratamento com alfafalsidase 0,2mg/kg em semanas alternadas em 16 dos 24 pacientes que apresentavam albuminúria normal na linha de base.

Para desfecho de proteinúria, dois ensaios clínicos relataram níveis normais de proteinúria em pacientes sem proteinúria no início do estudo (53,66), e uma publicação de ensaio clínico de extensão relatou que nenhum dos onze pacientes pediátricos que eram normoproteinúricos no início do estudo desenvolveu proteinúria no último seguimento (78 meses) (55). Outra publicação de ensaio clínico de braço único demonstrou que todos os pacientes com microalbuminúria no início do estudo não relataram alterações nos níveis de proteinúria após 12,6 meses de tratamento (56).

Para desfechos de massa ventricular esquerda, ecocardiografia cardíaca e resultados de ressonância magnética, foram encontradas três publicações de ensaios clínicos de uma população pediátrica acompanhada por 6, 48 e 78 meses, nos quais o índice LVM ou LVM foi normal (LVMi) no início e estável durante o ensaio clínico (53–55), efeito que também foi observado em outro ensaio clínico após 12,6 meses de tratamento (56).

Desfechos para medidas de eletrocardiograma (ECG) foram encontrados em dois ensaios clínicos de dois braços, incluindo um estudo de 6 meses e uma prorrogação de 48 meses, que em pacientes pediátricos não relatou nenhuma mudança geral nos valores basais para parâmetros do ECG da frequência cardíaca, intervalo PR, duração de QRS e intervalo QT corrigido da frequência cardíaca (QTc) (53,54).

Para desfechos do sistema nervoso central, a função de suor foi relatada em uma publicação de ensaio clínico de braço único, que mostrou um aumento no volume de suor após 6 a 12 meses de alfafalsidase, medido pelo teste quantitativo do reflexo sudomotor axônio (QSART) ou com um coletor de suor Macroduct® (66). Este efeito foi também observado em duas publicações de ensaios clínicos que examinam pacientes pediátricos após 6 meses (53) e após 6 e 12 meses (54) de tratamento. No entanto, a publicação de extensão do ensaio clínico de braço único relatou redução do volume de suor após 3,5 anos de tratamento.

Para a função auditiva, uma publicação de ensaio clínico de braço único com 13 pacientes pediátricos relatou deficiência auditiva em três pacientes que não melhoraram durante o tratamento com alfafalsidase (66). Para testes de intolerância ao frio e calor, uma publicação de ensaio clínico de braço único, incluindo 13 pacientes pediátricos, mostrou que não houve alteração na intolerância ao calor após quase 6 meses de tratamento com alfafalsidase (66) .

Desfechos de dor avaliados pelo escore Brief Pain Inventory (BPI) foram relatados em duas publicações de ensaio clínico de braço único (56,66), bem como em dois estudos que seguem uma população pediátrica por 48 meses após ensaio de seis meses (53,54). Um deles não relatou reduções nos escores de BPI em pacientes pediátricos (homens e mulheres) após 6 meses de tratamento, mas no mesmo estudo, 6 de 11 pacientes conseguiram reduzir ou interromper o uso de drogas neuropáticas analgésicas (53). A publicação que relatou desfechos de dor em 12 meses mostrou reduções significativas nas pontuações BPI em homens (54).

Para o desfecho de qualidade de vida, um ensaio clínico de braço único incluindo 24 pacientes pediátricos avaliou qualidade de vida usando os questionários Health Utility Index (HUI) 2 ou 3 (53). Os escores de qualidade de vida encontrados tiveram resultados quase normais observados no início do estudo e durante 6 meses de tratamento (53). Em outro ensaio clínico de braço único, houve mudança nos escores de qualidade de vida (HUI2 / HUI3 e Childhood Health Questionnaire – escores físicos e psicossociais) após 12,6 meses de tratamento (56).

Sendo assim, Spada (52) conclui que a terapia de reposição enzimática tem impacto clínico benéfico em pacientes pediátricos com doença de Fabry, podendo aliviar a dor neuropática, melhorar

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

sintomas gastrointestinais e melhorar a qualidade de vida, além de normalizar os níveis plasmáticos de GL-3.

6.6.2.2 ENSAIOS CLÍNICOS

Crianças

Ries 2006

Ries *et al.*, 2006 (53), desenvolveram um estudo multicêntrico, fase III, aberto, com 26 semanas de duração para avaliar a segurança e eficácia da TRE com alfafalsidase em pacientes pediátricos com doença de Fabry.

Foram incluídos pacientes com doença de Fabry e idade entre 6,5 e 18 anos que eram *naïve* para TRE. Em meninos, a doença foi confirmada pela medida da deficiência de alfa-galactosidase A nas células brancas de sangue periférico, e em meninas sintomáticas a doença foi confirmada por meio da análise genética.

Alfafalsidase foi administrada por via intravenosa na dosagem de 0,2 mg/kg de peso corporal ao longo de 40 minutos.

Para avaliação de segurança foram incluídos sinais vitais, exames neurológicos, medidas laboratoriais clínicas, medidas de anticorpo anti-alfafalsidase, eletrocardiograma, EAs e EA sérios (EASs). A avaliação exploratória de eficácia incluiu os seguintes desfechos: Gb3, taxa de filtração glomerular estimada, LVM, variabilidade da frequência cardíaca (VFC), dor neuropática (BPI), sudorese (teste quantitativo sudomotor axonal reflexo [QSART]) e QV (*Health Utility Index* [HUI]).

Ao todo foram incluídos 24 pacientes (19 meninos e 5 meninas) com uma média de idade de 11,8 anos. Todos os pacientes completaram o estudo.

Com relação à segurança, foram observadas uma ou mais reações em sete (29%) dos 24 pacientes. As reações consistiram em rigor, *flushing*, náusea e pirexia com ou sem cefaleia. Nenhuma foi considerada grave em intensidade. De modo geral, as reações de infusão ocorreram em 17 (5,4%) das 312 infusões. Em um caso a infusão foi pausada prematuramente e não recomeçou. As reações foram prevenidas com o uso de pré-medicação com anti-histamínico e/ou esteroides ou prolongando a duração das infusões subsequentes.

Um paciente do sexo masculino desenvolveu anticorpos transitórios de IgG anti-alfafalsidase quando testado na semana 9, contudo, este foi negativo quando testado nas semanas 17 e 26.

Vinte e três pacientes apresentaram ≥ 1 EA durante o estudo, sendo a maioria de gravidade leve a moderada e considerada não relacionada ao tratamento pelo investigador. Nenhum paciente descontinuou o estudo devido a EAs e não foram observados óbitos. No total, 4 EASs foram reportados e incluíram acidente cerebrovascular, hospitalização devido à crise de dor neuropática, hospitalização para avaliação de hematuria e proteinúria e hospitalização devido a dor abdominal. Todos os 4 EASs foram considerados não relacionados ao tratamento pelo investigador.

A média da taxa de filtração glomerular estimada no *baseline* foi de 121 ± 5 mL/min por $1,73 \text{ m}^2$ para a população total do estudo. Esse valor normal não apresentou variação significativa durante as 26 semanas de tratamento (após 26 semanas: $116 \pm 3,9$ mL/min por $1,73 \text{ m}^2$). Proteinúria foi avaliada em 21 pacientes tanto no *baseline* quanto após 25 semanas de tratamento. Para os 16 pacientes sem proteinúria ou microalbuminúria no *baseline*, 15 permaneceram normais durante o estudo (8,6 mg/24 horas no *baseline* [variação: 1,7 a 19,2 mg/24 horas] e 8,9 mg/24 horas após seis meses [variação: 2,4 a 31,2 mg/24 horas]). Para as quatro crianças com microalbuminúria no *baseline*, a mediana da excreção de albumina reduziu de 50 mg/24 horas para 27,6 mg/24 horas (variação: 39,7 a 108) no *baseline* para 27,6 mg/24 horas (variação: 15,9 a 74,9).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

A média dos níveis de Gb3 no plasma no *baseline* e o efeito do tratamento de 26 semanas com alfafalsidase para esse desfecho estão demonstradas na Figura 5. Entre 19 meninos, a média de Gb3 no plasma foi significativamente reduzida com o tratamento em todos os períodos de tempo avaliados ($p < 0,001$) (Figura 5). Para as cinco meninas avaliadas, não foram observadas mudanças em relação aos valores do *baseline*.

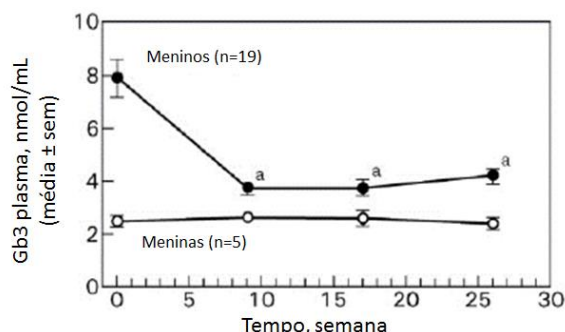


Figura 5. Efeitos da alfafalsidase no Gb3 plasmático em pacientes pediátricos estratificados de acordo com o gênero. ^a $p < 0,001$ versus *baseline* (tempo=0). Ries, 2006. (53)

Os níveis de Gb3 no sedimento urinário no *baseline* foram maiores em meninos do que em meninas (1.929 ± 578 versus 141 ± 60 nmol/g de creatinina, respectivamente). Após 25 semanas de tratamento com alfafalsidase, a média dos níveis de Gb3 no sedimento urinário reduziram para 957 ± 344 nmol/g de creatinina entre os 19 meninos e ($p = 0,096$) e para 88 ± 43 nmol/g de creatinina nas meninas ($p = 0,125$).

Todos os 24 pacientes apresentavam LVM e LVM indexada pela altura (LVM/h) dentro dos intervalos de referência no *baseline*. Após as 25 semanas de tratamento, a média da LVM/h apresentou uma redução não significativa para meninos e meninas. A média da fração de ejeção foi normal no *baseline* e permaneceu normal após as 25 semanas de tratamento.

A VFC, determinada por monitoramento ambulatorial de 2 horas, apresentou menores valores entre os meninos quando comparado as meninas, no *baseline*. A média dos valores de todos os índices de VFC apresentaram melhora significativa (aumento) entre os meninos quando comparado aos valores de *baseline* (Tabela 7).

Tabela 7. Parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca determinados por monitoramento ambulatorial em 23 pacientes pediátricos com doença de Fabry no *baseline* e após 25 semanas de tratamento com alfafalsidase. Ries, 2006. (53)

	Meninos (n=18)		Meninas (=5)	
	<i>Baseline</i>	Semana 25	<i>Baseline</i>	Semana 25
Média RR, ms	627 ± 19	641 ± 26	794 ± 90	675 ± 53
SDNN, ms	75,5 ± 5,3	95,9 ± 7,8 ^a	138,6 ± 23,1	102,6 ± 8,3
SDNN-I, ms	57,6 ± 4,1	69,2 ± 5,1 ^b	105,2 ± 18,8	85,6 ± 9,0
SDANN-i, ms	46,7 ± 3,8	65,0 ± 6,3 ^b	78,5 ± 23,3	52,8 ± 4,9
r-MSSD, ms	32,9 ± 4,1	45,7 ± 4,4 ^b	91,9 ± 21,3	72,7 ± 17,9

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

pNN50, %	10,8 ± 2,5	18,3 ± 2,8 ^b	39,9 ± 8,7	28,3 ± 7,1
-----------------	------------	-------------------------	------------	------------

a: p<0,02; b: p< 0,01, *Wilcoxon signed-rank test*.

SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais; SDNN-I: média do desvio padrão de todos os intervalos RR filtrados para todos os segmentos de 5 minutos da análise; SDANN-I: desvio padrão das médias de todos os intervalos RR filtrados para todos os segmentos de 5 minutos da análise; r-MSSD: raiz quadrada da média da soma dos quadrados da diferença entre intervalos RR adjacentes filtrados ao longo da duração da análise; pNN50: porcentagem das diferenças entre os intervalos RR adjacentes filtrados que é > 50 ms para toda a análise.

A média do escore de BPI “*pain at its worst*” diminuiu após as 25 semanas de tratamento com alfacalsidase, sendo essas variações não significativas. Com relação ao uso de medicamentos concomitantes, 11 pacientes estavam em uso de anticonvulsivantes para dor neuropática. Seis desses 11 pacientes foram capazes de reduzir ou parar o uso desses agentes (p=0,012). Para a qualidade de vida, a maioria dos pacientes apresentaram resultados normais ou próximos ao normal no *baseline*, que foram mantidos estáveis ao longo das 26 semanas do estudo.

O teste QSART foi realizado em 13 pacientes. De acordo com os resultados, três pacientes apresentavam anidrose no *baseline*, e após as 25 semanas de tratamento apresentaram medidas de transpiração.

O estudo conclui que a TRE com alfacalsidase foi segura, além de apresentar aumento no *clearance* da Gb3 e melhora na função autonômica.

Schiffmann 2010 e 2014

Foi desenvolvida uma análise de extensão de 3,5 anos (54) e 6,5 anos (55) do estudo de Ries *et al.*, 2006 (53), para avaliação da segurança e eficácia da alfacalsidase em longo prazo (quatro e sete anos, respectivamente).

Devido à mudança no processo de fabricação de alfacalsidase (de *roller bolte* para *animal free*), o estudo foi dividido em duas fases: antes (fase 1) (54) e após (fase 2) (55) a mudança. Só foram incluídos na avaliação em sete anos os pacientes que participaram em ambas as fases.

Dezessete (16 meninos e uma menina) das 24 crianças que completaram o estudo de seis meses foram incluídas no estudo de extensão de quatro anos. Para avaliação em sete anos 11 pacientes participaram, sendo que dez (nove meninos) completaram o estudo.

Na fase 1, a alfacalsidase foi bem tolerada ao longo dos quatro anos de tratamento (incluindo os seis meses iniciais (53)), com um total de 908 EAs reportados para os 24 pacientes. Mais de 93% foram considerados leve a moderado, e menos de 10% foram considerados pelo investigador como possivelmente relacionados (6,5%) ou provavelmente relacionados (3,4%) ao medicamento em estudo. Não foram relatados óbitos. EAs emergentes ao tratamento que foram considerados possivelmente ou provavelmente relacionados ao tratamento foram observados em 11 e 4 pacientes, respectivamente. Reações de infusão ocorreram em 4,2% das infusões (62 eventos/1.472 infusões). Um paciente foi positivo para IgG anti-alfacalsidase.

Durante a fase 2 (6,5 anos), todos os pacientes apresentaram pelo menos um EA emergente ao tratamento, sendo a maioria leve (27,3%) ou moderado (54,5%). Oito pacientes apresentaram pelo menos 1 EA possivelmente/provavelmente relacionado ao tratamento e seis pacientes apresentaram EAs relacionados à infusão. Oito EAs foram observados em dois pacientes (nenhum foi relacionado ao medicamento em estudo). Não foram observados óbitos e descontinuações devido a EAs. Três pacientes desenvolveram anticorpo anti-alfacalsidase, com anticorpos IgG em um paciente considerados neutralizadores de alfacalsidase, mas sem impacto clínico aparente.

Com relação a eficácia, na fase 1, observaram-se melhoras sustentadas e estatisticamente significativas nas características clínicas da doença de Fabry, incluindo redução dos níveis plasmáticos de

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Gb3 (média: $4,03 \pm 0,087$ nmol/mL; $p < 0,05$ comparado ao *baseline*), redução da gravidade da dor avaliada através do BPI e melhora da VFC. A média de Gb3 na urina apresentou redução para a variação normal, com diferenças significativas em relação ao *baseline* a partir dos 18 meses de tratamento. Função renal e LVM/h permaneceram estáveis ao longo do estudo. A medida final da sudorese em 3,5 anos indicou um volume de $0,11 \pm 0,12$ (n=6). A taxa de crescimento de meninos com doença de Fabry tratados com alfa-galactosidase foi normal quando comparada a meninos sem a doença.

Para a fase 2, os desfechos renais (taxa de filtração glomerular estimada) permaneceram em suas variações normais. Desfechos cardíacos permaneceram estáveis dentro das variações normais para LVM/h e observou-se uma tendência de melhora para o VFC, apesar de alguns pacientes terem apresentação redução da frequência cardíaca. Reduções no Gb3 plasmático e urinário foram mantidas.

As avaliações em longo prazo concluem que a alfa-galactosidase foi bem tolerada e associada com melhorias nas características relacionadas à doença de Fabry.

Goker-Alpan 2016

Goker-Alpan *et al.*, 2016 (56), desenvolveram um estudo fase II, multicêntrico e aberto, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia de alfa-galactosidase (fabricada utilizando o processo com biorreator) em crianças (entre 7 e < 18 anos) *naïve* para o tratamento com TRE.

O diagnóstico de doença de Fabry foi confirmado pela medição de alfa-galactosidase A no soro, leucócitos ou fibroblastos em pacientes do sexo masculino ou através de análise molecular de mutações no gene alfa-galactosidase A em homens e mulheres.

Alfa-galactosidase foi administrada por via intravenosa na dosagem de 0,2 mg/kg de peso corporal ao longo de 40 minutos (± 10 minutos) a cada duas semanas por até 55 semanas. Infusões e avaliações clínicas, incluindo medidas de peso e altura, foram realizadas nas clínicas por pelo menos 13 semanas, com a opção de infusões domiciliares após esse período, dependendo do consentimento do investigador. Uma análise *post hoc* calculou os escores Z^2 para altura e índice de massa corporal (IMC) utilizando os padrões da Organização Mundial de Saúde.

A segurança foi o desfecho primário e as avaliações incluíram o monitoramento de EAs, medição da formação de anticorpos anti-alfa-galactosidase, testes clínicos laboratoriais, exames físicos e eletrocardiogramas. Todos os EAs que ocorreram do período de recrutamento até 30 dias (± 7) após a última dose de tratamento foram registrados pelo investigador em relação à potencial relação com o medicamento em estudo e gravidade.

A análise de eficácia teve como objetivo primário avaliar as variações no sistema nervoso autônomo utilizando a VFC. Objetivos secundários de eficácia incluíram a avaliação de estruturas cardíacas utilizando a LVM/h g/m^2 e função cardíaca via fração de encurtamento (MFS), função renal, farmacodinâmica do medicamento e qualidade de vida (medida por meio do BPI, HUI2 e HUI3 e *Childhood Health Questionnaire* [CHQ-PF50]).

De acordo com os resultados, 14 pacientes compreenderam a população de segurança e todos receberam as infusões de alfa-galactosidase nas datas programadas e completaram o estudo. A mediana de duração da exposição ao tratamento foi de 54,5 semanas. Entre os pacientes, 35,7% (n=5) eram homens. A mediana da altura e do escore Z para altura no *baseline* foram de 150 cm (variação: 122 a 167) e -0,04 (-1,10 a 2,36), respectivamente. A mediana do IMC e o escore Z para IMC no *baseline* foram de 20,8 (14,0 a 33,3) e 1,06 (-1,82 a 3,14), respectivamente.

² O escore Z é um estimador que quantifica a distância de um valor observado em relação à mediana de uma população. No caso da avaliação do estado nutricional, após se calcular a diferença entre o valor observado e a mediana de referência, esse resultado é dividido pelo desvio-padrão relativos a idade e sexo do indivíduo. (157)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Os valores laboratoriais, sinais vitais e resultados dos exames físicos e eletrocardiogramas não apresentaram variações durante o estudo. A variação média total em relação ao *baseline* para o escore Z para altura na semana 55 foi -0,18 (DP: 0,31; mediana: -0,13 [variação: -0,76 a 0,25]) e para o IMC foi de 0,06 (DP: 0,63; mediana -0,09 [variação: -0,75 a 1,50]), indicando um crescimento estável durante o período de tratamento.

Pelo menos um EA emergente ao tratamento foi reportado pelos 14 pacientes, sendo a maioria leve (35,7%) ou moderado (42,9%). Dentre eles, os mais comuns (ocorrendo em $\geq 25\%$) foram pirexia, tosse, diarreia, cefaleia, náusea, dor nas extremidades, infecção do trato respiratório superior e vômito (28,6% cada). Três pacientes (21,4%) apresentaram EAs emergentes ao tratamento considerados graves de ulceração na boca, má formação dos dentes, desconforto torácico, osteíte alveolar, fratura óssea facial, dispneia e angioedema (cada um reportado por um único paciente).

Oito pacientes (57,1%) apresentaram pelo menos um EA relacionado à infusão. Os mais comuns foram vômito (n=4; 28,6%), náusea e dispneia (n=3 cada; 21,4%), desconforto torácico, calafrios, tontura e cefaleia (n=2 cada; 14,3%). Um paciente apresentou resposta alérgica com uma série de graves reações relacionadas à infusão na semana 49. Para esse paciente completou-se a infusão depois em uma velocidade mais lenta. Destaca-se que esse paciente apresentava histórico médico de doença reativa das vias aéreas, alergias sazonais e eczema nos braços e coxas.

Nenhum paciente descontinuou o tratamento por razões de segurança e não foram observados EASs ou óbitos. Um paciente apresentou teste positivo para IgG e anticorpos neutralizantes nas semanas 49 e 55.

Com relação a eficácia, os escores Z no *baseline* indicaram que a população de segurança apresentava valores baixos a anormais para o SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR filtrados; < 100 ms) e valores normais para pNN50 (porcentagem das diferenças entre os intervalos RR adjacentes filtrados que é > 50 ms para toda a análise) e r-MSSD (raiz quadrada da soma dos quadrados da diferença entre intervalos RR adjacentes filtrados ao longo da duração da análise) para idade. Em sete pacientes com $SDNN \leq 100$ ms, uma leve melhora ou nenhuma variação na SDNN foi observada ao longo do estudo (variação média [IC 95%] em relação ao *baseline* para a semana 55: 17,4 [2,9 a 31,9] ms). Para seis pacientes com $pNN50 \leq 26,7\%$ no *baseline*, não foram observadas variações, assim como para sete pacientes com $r-MSSD \leq 67$ ms.

Para os parâmetros estruturais cardíacos, os valores médios para LVM/h estavam dentro da variação normal no *baseline*, e permaneceram ao longo do estudo. Observou-se uma forte correlação entre o aumento no SDNN e redução no a LVM/h ($r = -0,975$) em pacientes com VFC baixa a anormal ($SDNN < 100$ ms) e sem hipertrofia ventricular esquerda no *baseline*. Os valores de MFS no *baseline* estavam de acordo com resultados previamente reportados em crianças. As variações foram pequenas e permaneceram dentro do intervalo normal (variação média global: -0,62% [IC 95%: -2,69% a 1,46%] do *baseline* em relação à semana 55).

Para a taxa de filtração glomerular estimada, a variação média em relação ao *baseline* foi de 0,15 (IC 95%: -11,39 a 11,70) mL/min/1,73 m². Os resultados para proteína e microalbumina na urina também não apresentaram diferença ao longo do curso do estudo (variação média em relação ao *baseline*: -1,79 [IC 95%: -5,95 a 2,37] mg/dL e 0,61 [IC 95%: -0,53 a 1,75] mg/dL, respectivamente).

A média dos níveis de Gb3 no plasma apresentaram uma redução significativa em homens na semana 13 em relação ao *baseline*, com uma redução estável mantida ao longo do estudo. A variação média foi de -15,18 (IC 95%: -25,29 a -4,5) nmol/mL para homens e -0,46 (IC 95%: -1,39 a 0,47) nmol/mL para mulheres. Para os níveis de Gb3 na urina a variação média observada foi de -1.403,3 (IC 95%: -3.714,0 a 907,4) nmol/g creatinina.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Para a qualidade de vida, observou-se uma pequena variação ao longo do curso do estudo. Entre a variável do BPI “piora da dor na semana passada”, utilizada para avaliar as variações na dor neuropática, observou-se redução, como uma variação mediana de -3,0 (-7,0) pontos.

O estudo conclui que o perfil de segurança da alfafalsidase foi consistente com o observado em estudos anteriores. De modo geral, esta foi bem tolerada sem impacto aparente na segurança. O tratamento com alfafalsidase ainda pode levar ao retardo da progressão cardíaca, renal e dos parâmetros do sistema nervoso autônomo.

Adultos

- **Homens**

Schiffmann 2001

Schiffmann *et al.*, 2001³ (39) desenvolveram um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado para avaliar a eficácia e segurança de alfafalsidase intravenosa na doença de Fabry.

Foram incluídos 26 pacientes (n=14 grupo alfafalsidase e n=12 grupo placebo) do sexo masculino com ≥ 18 anos, com doença de Fabry confirmada pelo ensaio alfa-galactosidase A. Todos apresentavam dor neuropática.

Alfafalsidase 0,2 mg/kg foi administrada por infusão intravenosa inicialmente ao longo de 20 minutos, e depois (aproximadamente no meio do estudo) ao longo de 40 minutos. As doses foram administradas a cada duas semanas por seis meses (12 doses no total).

Como desfecho principal considerou-se o efeito da terapia na dor neuropática (sem uso de outras medicações para dor) medido pelo BPI (item “*pain at its worst*”). A avaliação foi realizada no *baseline*, durante cada visita e ao final do estudo. Outros desfechos relacionados à dor incluíram o escore médio dos itens de gravidade do BPI e itens relacionados à interferência. O uso de medicamentos para dor foi avaliado ao longo do estudo (estes incluíram carbamazepina, gabapentina, fenitoína, lamotrigina, nortriptilina e amitriptilina). Também foram avaliados desfechos renais (*baseline* e semana 24), Gb3 (plasma, sedimento urinário e tecido renal) e anticorpos anti-alfafalsidase (coletados no *baseline*, semanas 9, 17 e 24 após o tratamento inicial).

De acordo com os resultados, a média do escore para dor no *baseline* foi maior no grupo placebo. Ao todo, 25 pacientes completaram o estudo e um paciente (randomizado para o grupo placebo) descontinuou por motivos pessoais na semana 22.

Para o BPI (item “*pain at its worst*”), os resultados indicaram uma redução consistente e progressiva nos escores de dor para os pacientes tratados com alfafalsidase *versus* nenhuma variação significativa no grupo placebo (p=0,02 comparação entre os dois grupos de tratamento). Observou-se ainda uma redução significativa na gravidade da dor para o grupo alfafalsidase, de uma média de 3,8 (erro padrão [EP]: 0,44) no *baseline* para 2,7 (0,54) na semana 23/24 *versus* 5,4 (0,45) para 4,7 (0,65), respectivamente, no grupo placebo (p=0,02). A qualidade de vida relacionada a dor também reduziu de 3,2 (0,55) no *baseline* para 2,1 (0,56) na semana 23/24 entre pacientes que receberam alfafalsidase *versus* 4,8 (0,59) a 4,2 (0,74), respectivamente, para o placebo (p=0,05).

No grupo alfafalsidase e placebo, 11 pacientes em cada grupo estavam em uso de medicamentos para dor neuropática no momento da primeira infusão. Quatro pacientes no grupo alfafalsidase puderam descontinuar desses medicamentos durante o estudo, enquanto esse resultado não foi alcançado por nenhum paciente no grupo placebo (p=0,03).

³ Estudo incluído na revisão de El Dib *et al.*, 2016 (29).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

O tratamento com alfafalsidase foi associado a uma melhora na histologia glomerular (Tabela 8). Com relação a função renal, a média do *clearance* de inulina reduziu em 6,2 mL/min para pacientes que receberam alfafalsidase *versus* 19,5 mL/min para o placebo (p=0,19), indicando uma tendência em favor do tratamento com alfafalsidase. A média do *clearance* de creatinina aumentou em 2,1 mL/min (0,4 mL/s) para alfafalsidase *versus* uma diminuição de 16,1 mL/min (0,3 mL/s) para o placebo (p=0,02).

Tabela 8. Patologia renal. Schiffmann, 2001. (39)

Avaliação	Média (EP) %		Valor de p
	Alfafalsidase (n=12)	Placebo (n=9)	
Glomérulo normal			
<i>Baseline</i>	39,9 (6,6)	59,6 (6,8)	
Semana 24	48,0 (8,9)	43,6 (10,1)	0,01
Varição	8,1 (4,4)	-16 (7,6)	
Glomérulo com alargamento mesangial			
<i>Baseline</i>	38,2 (4,3)	23,9 (3,8)	
Semana 24	25,7 (6,0)	40,4 (9,5)	0,01
Varição	-12,5 (5,0)	16,5 (7,7)	
Glomeruloesclerose segmentar			
<i>Baseline</i>	2,8 (1,4)	6,0 (1,8)	
Semana 24	6,8 (2,5)	3,0 (1,9)	0,048
Varição	4,0 (2,1)	-3,0 (1,6)	
Glomérulo-obsolescente			
<i>Baseline</i>	19,1 (7,1)	10,5 (5,1)	
Semana 24	19,5 (6,0)	13,0 (5,1)	0,87
Varição	0,4 (5,0)	2,5 (3,4)	

EP: erro padrão.

Com relação aos níveis de Gb3, observou-se redução de aproximadamente 50% nos níveis plasmáticos em pacientes tratados com alfafalsidase, enquanto pacientes em uso de placebo apresentaram uma pequena redução média (p=0,005). De forma similar, o tratamento com alfafalsidase resultou em uma diminuição de aproximadamente 30% nos níveis de Gb3 detectados nos sedimentos da urina de 24h, enquanto pacientes no grupo placebo apresentaram um aumento médio de 15% (p=0,05). Não foram observadas diferenças significativas para os níveis de Gb3 no tecido renal.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Foram observadas melhoras significativas na condução cardíaca para pacientes tratados alfafalsidase quando comparado ao grupo placebo ($p=0,047$), além de um ganho na média (DP) do peso corporal de 1,5 (0,6) kg quando comparado a uma diminuição média de 1,4 (1,3) kg no grupo placebo ($p=0,02$).

Com relação à segurança, alfafalsidase foi bem tolerada. A grande maioria dos EAs observados são sintomas tipicamente observados em pacientes com doença de Fabry e que foram considerados não relacionados ao medicamento em estudo. Oito dos 14 pacientes no grupo alfafalsidase apresentaram reações de infusão consideradas leves. Nenhum paciente desenvolveu anticorpos IgE, IgA ou IgG para alfafalsidase.

O estudo conclui que a alfafalsidase foi considerada segura, além de apresentar uma ampla eficácia terapêutica na doença de Fabry.

Schiffmann 2003

Para este estudo são reportados os resultados da extensão aberta de três anos da coorte de Schiffmann *et al.*, 2001 (39), para avaliação da TRE com alfafalsidase 0,2 mg/kg a cada duas semanas em 26 pacientes com doença de Fabry (57).

Como desfechos foram considerados os escores para dor neuropática (durante o período sem uso de medicamentos para dor) (BPI), teste sensorial quantitativo (medição dos limiares de detecção de calor e frio no pé, coxa e mão) (QST), QSART e teste termorregulatório de suor (TST). No total, 22 pacientes completaram os 36 meses de tratamento.

Com relação a dor, nos primeiros seis meses do estudo, pacientes no grupo placebo ($n=11$) não apresentaram variações significativas nos escores de dor de qualquer item do BPI. Após seis meses de TRE, esses pacientes apresentaram uma redução nos escores de dor similar ao observado no grupo randomizado para a TRE ($p=0,015$) (redução média de $2,6 \pm 0,9$ unidades de dor) (Figura 6). Apesar dos escores de dor permanecerem sem mudanças gerais nos seis meses seguintes (18 meses), a redução global em ambos os grupos de pacientes foi de $1,9 \pm 0,53$ unidades ($p=0,003$).

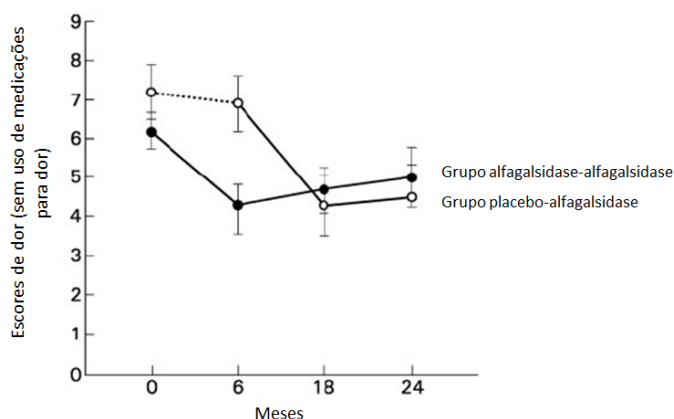


Figura 6. Escores de dor dos pacientes ao longo do período avaliado (média ± EP). Os primeiros 6 meses são referentes ao período controlado por placebo. A linha pontilhada refere-se ao período em uso de placebo. Schiffmann, 2003. (57)

Os itens de “gravidade” apresentaram uma redução média de $2,0 \pm 0,72$ unidades ($p=0,014$) ao longo de seis meses para TRE, a qual foi mantida nos seis meses subsequentes (12 meses de TRE; $p=0,022$). Para os escores relacionados aos itens de “interferência”, a redução média no grupo originalmente randomizado para o placebo foi de $2,0 \pm 0,68$ após seis meses de TRE ($p=0,015$), que foi mantida em 12 meses de tratamento. Para todo o grupo de pacientes, 12-18 meses de TRE resultou na redução nos escores de interferência da dor ($p=0,012$).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Durante a fase aberta, dois pacientes adicionais foram capazes de descontinuar permanentemente medicamentos para dor neuropática.

Com relação ao QST, observou-se significativa redução nos limiares para sensação de frio ($p < 0,001$) e calor ($p = 0,006$) nos pés e de calor nas coxas ($p = 0,03$). Não foram observadas variações antes e após o tratamento para as medidas de condução nervosa.

Em três anos, a sudorese pré-TRE em 17 pacientes com Fabry foi de $0,24 \pm 0,33 \mu\text{l}/\text{mm}^2$ versus $1,05 \pm 0,81$ em controles ($n = 38$; $p < 0,0001$). A sudorese apresentou melhora 24-72 horas pós-infusão ($0,57 \pm 0,71 \mu\text{l}/\text{mm}^2$; $p = 0,004$ [t-teste unilateral]) e foi normalizada em quatro pacientes anidróticos. Sete pacientes permaneceram como não respondedores após a infusão enzimática. O TST confirmou os resultados do QSART.

O estudo concluiu que o uso prolongado de TRE com alfafalsidase em pacientes com doença de Fabry levou a uma melhora significativa nas manifestações clínicas da neuropatia de pequenas fibras associada à doença. Em três anos, observou-se ainda uma melhora na anormalidade relacionada à sudorese.

Schiffmann 2006

Extensão aberta de 4-4,5 anos do estudo de Schiffmann *et al.*, 2001 (39). Como desfechos foram considerados segurança, avaliação de anticorpos anti-alfafalsidase, taxa de filtração glomerular e níveis de Gb3 (58).

Todos os 25 pacientes que completaram o estudo original de seis meses foram incluídos nesta extensão. Um paciente que recebeu placebo na fase duplo-cega, iniciou diálise devido a doença renal em estágio final antes do início da fase aberta com alfafalsidase, e recebeu transplante renal dentro dos 12 meses seguintes. Por esta razão, os dados para esse paciente foram excluídos na análise da função renal e incluído apenas na análise de segurança e avaliação dos níveis de Gb3 no plasma.

Três pacientes descontinuaram a fase aberta após o início do tratamento com alfafalsidase por 12 ou 18 meses para retornar aos seus países de origem (aonde eles continuaram o tratamento e a detecção de anticorpos anti-alfafalsidase). Um paciente descontinuou após o total de 36 meses de tratamento. Nove pacientes completaram as 54 semanas de tratamento.

No total, mais de 98% das infusões planejadas foram realizadas. Onze pacientes esqueceram uma infusão ou mais durante todo o estudo.

O tratamento em longo prazo com alfafalsidase foi bem tolerado e a maioria dos EAs reportados foram consistentes com a história natural da doença. Com exceção de reações relacionadas à infusão, nenhum dos EASs ou EAs não sérios foram relacionados à terapia com alfafalsidase pelo investigador. Reações relacionadas à infusão ocorreram em 13 dos 25 pacientes (52%). Estas consistiram de *flushing* facial e rigor. O tratamento não foi permanentemente descontinuado em nenhum paciente devido a reações de infusão.

Durante os 4-4,5 anos de TRE, todos os pacientes foram elegíveis para terapia em domicílio. Nenhum novo achado de segurança foi observado devido à administração em ambiente domiciliar.

Dos 25 pacientes avaliados, 14 (56%) apresentaram resposta ao anticorpo IgG para alfafalsidase em um ou mais períodos de tempo. Dentre esses pacientes, seis reverteram para IgG negativo ao final do estudo, enquanto oito pacientes foram persistentemente positivos, contudo o desenvolvimento destes pareceu não afetar nenhum desfecho clínico. Anticorpos IgE não foram detectados em nenhum paciente.

A taxa de filtração glomerular estimada permaneceu estável em pacientes com doença renal crônica estágio I (taxa de filtração glomerular $> 90 \text{ mL}/\text{min}$) ou estágio II (taxa de filtração glomerular $60\text{-}89 \text{ mL}/\text{min}$) no *baseline*. Por outro lado, em pacientes em estágio III (taxa de filtração glomerular $30\text{-}59 \text{ mL}/\text{min}$) o aumento do declínio da taxa de filtração glomerular foi reduzido quando comparado a controles históricos,

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

sugerindo que a TRE retardou o declínio da função renal (Tabela 9). Nenhum dos pacientes em estágio III progrediu para insuficiência renal terminal durante o tratamento de longo prazo com alfacalsidase.

Para toda a população, a média da taxa de filtração glomerular estimada permaneceu relativamente estável por até 36-54 meses. A média no *baseline* foi de $88,4 \pm 26,0$ mL/min/1,73m² (média \pm DP; n=24) e após 48 semanas de tratamento declinou para $75,1 \pm 32,7$ mL/min/1,73 m² (p=0,039). Destaca-se que essa pequena diminuição na média da taxa de filtração glomerular estimada parece ser conduzida principalmente pelo declínio acentuado observado para quatro pacientes em estágio III no *baseline*.

No *baseline*, todos os 24 pacientes apresentavam proteinúria ou microalbuminúria. Em 20 pacientes que completaram pelo menos 36 meses de tratamento com alfacalsidase e que apresentavam uma medida final válida de excreção de proteína, a mediana do nível de excreção pós-tratamento foi de 543 mg/24h, com um aumento mediano de aproximadamente 7 mg/24h (variação: -3,00 g/24h até 2,72 g/24h).

Os níveis de Gb3 plasmáticos permaneceram reduzidos durante todo o estudo (p<0,001 para todos os períodos de tempo comparados ao *baseline*). Após 48 meses de TRE com alfacalsidase, a média de Gb3 no plasma foi de $5,0 \pm 0,6$ mmol/mL, o que representa uma redução média de 65% em relação ao *baseline* (p<0,001). A média de Gb3 no sedimento urinário também permaneceu reduzida ao longo dos 4-4,5 anos (p<0,001 para todos os períodos de tempo).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Tabela 9. Taxa de filtração glomerular estimada (mL/min/1,73m²) em pacientes do sexo masculino com doença de Fabry tratados com alfacalsidase por até 54 semanas. Schiffmann, 2006. (58)

	Meses										
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	Final
Estádio I											
Média	108,7	105,5	105,6	114,9	112,6	109,8	114,6	100,6	100,1	99,6	101,5
DP	14,1	18,5	15,3	12,7	12,2	14,6	17,9	12,2	11,9	8,7	12,4
Estádio II											
Média	78,6	81,0	77,9	81,3	83,0	78,3	74,5	66,6	69,7	77,2	67,1
DP	8,2	12,8	12,8	19,9	21,1	22,9	22,4	16,6	14,5	6,6	17
Estádio III											
Média	47,1	46,5	39,8	39,4	40,5	37,2	32,9	25,5	24,8	31,4	25,1
DP	9,4	12,1	10,6	13,0	15,7	17,3	16,6	10,6	14,5	NR	16,4

DP: desvio padrão; NR: não reportado.

O estudo conclui que a TRE com alfacalsidase em longo prazo é segura e pode diminuir a progressão do declínio da função renal.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Hughes 2008

Hughes *et al.*, 2008⁴ (42), realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do uso de alfafalsidase na massa do ventrículo esquerdo e no nível de Gb3 no miocárdio em pacientes com doença de Fabry.

Foram recrutados 15 pacientes homens hemizigotos, com mais de 18 anos de idade e com doença de Fabry. Os critérios de inclusão consistiram no diagnóstico confirmado da doença pela atividade leucocitária de alfa-GalA e genotipagem, evidência de massa ventricular esquerda aumentada e ausência de marcapasso cardíaco permanente ou contraindicação para biópsia cardíaca.

A duração do estudo foi de seis meses, com extensão de dois anos para a fase aberta. Os pacientes incluídos foram randomizados para o grupo placebo (n=8) ou grupo de tratamento ativo (n=7). A alfafalsidase foi administrada na dose de 0,2 mg/kg, por via intravenosa, durante 40 minutos, a cada duas semanas. Dez pacientes completaram a fase aberta e receberam alfafalsidase na mesma dosagem por um período adicional de dois anos. Subsequentemente ao estudo, 11 dos 15 pacientes continuaram a receber infusões de alfafalsidase em ambiente domiciliar.

O desfecho primário foi o nível de Gb3 no miocárdio. Os desfechos secundários foram redução da massa do ventrículo esquerdo por ressonância magnética e segurança.

Todos os 15 pacientes completaram a fase inicial de seis meses. As características entre os grupos foram similares.

Durante os 6 meses de estudo, observou-se um aumento médio dos níveis de Gb3 no miocárdio de aproximadamente 10% (0,05 [0,08] nmol/μg; n=8) no grupo placebo comparado a uma redução média de aproximadamente 20% no grupo alfafalsidase (-0,13 [0,16] nmol/μg; n=6). No total, quatro dos seis pacientes tratados com alfafalsidase (66,7%) *versus* um paciente do grupo placebo (12,5%) apresentaram uma diminuição dos níveis de Gb3 ao longo de seis meses.

Adicionalmente, observou-se uma redução média de 11,5 g na massa do ventrículo esquerdo no grupo alfafalsidase, enquanto foi observado um aumento de 21,8 g no grupo placebo (p=0,041; análise por protocolo; n=14). Medidas de ressonância magnética em 10 pacientes que continuaram a receber alfafalsidase na fase aberta apresentaram heterogeneidade na resposta. Após 2 anos de tratamento, a média da massa do ventrículo esquerdo não apresentou variação significativa. Contudo, resultados significativos foram observados para reduções na parede posterior do ventrículo esquerdo e espessura septal em 1,5 e 2 anos quando comparado ao *baseline* (p=0,01 para ambos). Em dois anos, 7/10 pacientes apresentaram espessura máxima da parede do ventrículo esquerdo acima do normal, comparado com 9/10 pacientes no *baseline*. Para os pacientes que continuaram com o tratamento subsequente, após 4 anos, sete apresentaram reduções na massa do ventrículo esquerdo enquanto quatro apresentaram aumento quando comparado ao *baseline* (pré-tratamento).

Observou-se uma redução média de 45% (-6,22 [1,05] nmol/mL) no grupo tratado com alfafalsidase, comparado a uma ausência de variação nos níveis de Gb3 plasmáticos no grupo placebo entre o *baseline* e seis meses (p<0,001 *versus* placebo). Após o início do tratamento ativo na fase aberta, o grupo originalmente randomizado para o placebo demonstrou redução similar estatisticamente significativa nos níveis plasmáticos de Gb3 (-7,3 [1,1] nmol/mL; p<0,001 *versus baseline*). As reduções nos níveis plasmáticos foram mantidas ao longo de toda a fase de extensão aberta.

De forma similar, reduções nos níveis de Gb3 no sedimento urinário, quando comparadas ao *baseline*, foram significativamente melhores em pacientes que receberam tratamento com alfafalsidase (-52%; 1.052 [457] nmol/24h) quando comparadas ao grupo placebo (-5,9%; -25 nmol/24h) (p=0,047 *versus* placebo). Após o *crossover* para o tratamento ativo, o grupo originalmente randomizado para o placebo

⁴ Estudo incluído na revisão de El Dib *et al.*, 2016 (29).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

demonstrou uma redução média de 52% nos níveis de Gb3 no sedimento urinário na semana 51 ($p=0,081$ versus placebo).

De maneira geral, as infusões foram bem toleradas. Apenas um paciente apresentou reação relacionada à infusão durante as 131 semanas do estudo e foi tratado com hidrocortisona e anti-histamínicos. Anticorpos IgG para alfa-galactosidase foram detectados em três pacientes em um ou mais períodos de tempo. Nenhum paciente desenvolveu anticorpos IgE, IgA ou IgM. Não foram observados EASs.

O estudo concluiu que TRE com alfa-galactosidase resultou na regressão da cardiomiopatia hipertrófica associada com a doença de Fabry. Os dados em longo prazo indicaram que a terapia foi bem tolerada e apresentou perfil satisfatório de segurança.

West 2009

West *et al.*, 2009 (59) realizaram um estudo para reportar os efeitos da alfa-galactosidase na função renal de pacientes homens com doença de Fabry que foram tratados por pelo menos 12 meses.

Para isso foram considerados dados de três estudos randomizados, prospectivos, placebo-controlados que avaliaram alfa-galactosidase no tratamento da doença de Fabry em pacientes do sexo masculino hemizigotos (39,42). Esses estudos incluíram pacientes com ≥ 18 anos, com evidências clínicas e laboratoriais de doença de Fabry. Os estudos randomizados tiveram duração de seis meses, enquanto as extensões abertas tiveram duração de 12 a 48 meses. Alfa-galactosidase foi administrada em uma dose de 0,2 mg/kg a cada duas semanas.

O efeito da alfa-galactosidase na taxa de filtração glomerular foi avaliado pela medição da taxa no *baseline* e após seis meses durante os estudos duplo-cegos e a cada seis e 12 meses nas extensões abertas. Os dados descritos referem-se a uma análise secundária e agrupada dos efeitos da alfa-galactosidase em longo prazo.

Dos 121 pacientes recrutados, 108 apresentavam dados suficientes da taxa de filtração glomerular. A média da idade dos pacientes no *baseline* foi de $34,2 \pm 9,3$ anos (variação: 18 a 54 anos) e 16,7% foram reportados como hipertensos. Para os dados agrupados, a média da duração do tratamento com alfa-galactosidase foi de $2,0 \pm 1$ ano (mediana de 1,6 anos). Seis pacientes apresentaram a medida da taxa de filtração glomerular após um total de 4,5 anos de terapia e 5, 8, 11, 10, 26 e 27 pacientes após 4,0, 3,0, 2,5, 2,0, 1,5 e 1,0 ano de terapia, respectivamente.

A média da taxa de filtração glomerular no *baseline* medida antes do período de placebo foi de $88,9 \pm 32,5$ mL/min por $1,73\text{m}^2$ (mediana: 92,3 mL/min por $1,73\text{m}^2$; variação: 12,7 a 160 mL/min por $1,73\text{m}^2$; $n=57$). Após seis meses de tratamento com placebo, a média da taxa de filtração glomerular declinou para $85,0 \pm 37,6$ mL/min por $1,73\text{m}^2$ (mediana de 83,3 mL/min por $1,73\text{m}^2$; variação: 12,5 a 184,0 mL/min por $1,73\text{m}^2$), representando uma taxa de variação média anualizada de $-7,7 \pm 38$ mL/min por $1,73\text{m}^2/\text{ano}$ ($p=0,014$). Três pacientes apresentaram hiperfiltração renal.

Antes do início do tratamento com alfa-galactosidase, a taxa de filtração glomerular variou de 25 a 184 mL/min por $1,73\text{m}^2$ (mediana de 87,4 mL/min por $1,73\text{m}^2$; $n=93$). Dois pacientes apresentavam taxa de filtração glomerular entre 15 e < 30 mL/min por $1,73\text{m}^2$ no *baseline*. Nenhum paciente apresentou taxa de filtração glomerular < 15 mL/min por $1,73\text{m}^2$. A taxa de variação média da taxa de filtração glomerular para toda a população foi de $-4,8 \pm 10,6$ mL/min por $1,73\text{m}^2/\text{ano}$ ($p=0,0003$, comparado com nenhuma variação; teste t; mediana: $-4,1$ mL/min por $1,73\text{m}^2/\text{ano}$). A avaliação com a retirada dos oito pacientes com hiperfiltração ($n=85$) levou a uma taxa de variação média da taxa de filtração glomerular de $-2,9 \pm 8,7$ mL/min por $1,73\text{m}^2/\text{ano}$ ($p=0,002$ comparado com nenhuma variação).

Um subgrupo de 42 pacientes apresentou dados referentes à taxa de filtração glomerular antes e após os seis meses controlados por placebo e após 12 meses de terapia com alfa-galactosidase. Em 36 pacientes que começaram e terminaram o período de placebo com a taxa de filtração glomerular < 135

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

mL/min por 1,73 m², esta apresentou uma média no *baseline* de 84,8 ± 28,7 mL/min por 1,73 m² e um declínio médio de -10,5 ± 27,5 mL/min por 1,73 m²/ano durante o período de seis meses. Para os 12 meses de terapia com alfafalsidase, a taxa de declínio foi de -0,10 ± 12,88 mL/min por 1,73 m²/ano (p=0,097).

Adicionalmente, o tratamento com alfafalsidase não alterou a proteinúria em um ou dois anos de tratamento. Após um ano de tratamento com alfafalsidase, a média da excreção de proteína na urina foi de 0,970 ± 1,520 g/d (mediana: 0,420 g/d; variação: 0,040 a 8,660 g/d; n=76), e após dois anos de tratamento a média foi de 0,970 ± 1,140 g/d (mediana: 0,610 g/d; variação: 0,036 a 4,680 g/d; n=34).

O estudo concluiu que o uso de alfafalsidase em pacientes com doença de Fabry pode estabilizar a função renal desses pacientes.

Hajioff 2003

Hajioff *et al.*, 2003 (60) desenvolveram um estudo randomizado, duplo-cego, com o objetivo de descrever a natureza e a prevalência de perda auditiva em pacientes com doença de Fabry e a resposta desses pacientes à TRE com alfafalsidase.

Para isso, 15 homens hemizigotos, com idade entre 25 e 49 anos (mediana: 37 anos) e doença de Fabry confirmada por ensaio enzimático e análise molecular do gene da alfa-GalA, foram recrutados para o estudo.

Os pacientes foram randomizados para o grupo placebo (n=8) ou alfafalsidase (n=7) por seis meses em uma dose de 0,2 mg/kg administrada ao longo de 40 minutos, a cada duas semanas. Todos os pacientes foram tratados subsequentemente com TRE na fase aberta do estudo, por 24 meses. O principal objetivo do estudo foi a avaliação da eficácia e da segurança do uso de alfafalsidase. As avaliações audiológicas foram realizadas no *baseline* (0 meses), em seis meses, 18 meses e 30 meses.

Dos 15 pacientes, apenas quatro (27%) apresentavam perda auditiva sensorio-neural de alta frequência bilateral e 7 (47%) apresentavam perda unilateral. Dois (13%) apresentavam efusão do ouvido médio unilateral, com perdas condutoras persistindo além de seis meses, e três (20%) apresentavam audição normal bilateral.

No *baseline*, a mediana da perda auditiva de alta frequência foi de 25 dB ISO (*International Organization for Standardization*) (variação interquartil: 15,0 a 49,4 dB). Perdas de baixa frequência foram observadas em pacientes com efusões do ouvido e, em menor grau, nos casos mais graves de perda auditiva sensorio-neural de alta frequência. Essas perdas de baixa frequência não apresentaram mudança significativa durante o estudo.

A perda auditiva sensorio-neural de alta frequência piorou ao longo dos seis primeiros meses em ambos os grupos, em uma mediana de 4,3 dB (n=30 ouvidos; p=0,002). A maior diminuição do grupo placebo (3,3dB; n=16; p=0,006) não foi significativamente diferente da redução no grupo de tratamento ativo (5dB; n=14; p=0,01).

Após seis meses, os pacientes em ambos grupos receberam TRE, porém cinco deles foram retirados do estudo. Nos 10 pacientes restantes, a perda auditiva de alta frequência melhorou acima do *baseline* em uma mediana de 2,1 dB em 18 meses (n=20; p=0,02) e em 4,9 dB em 30 meses (n=20; p=0,004).

O tratamento com alfafalsidase foi bem tolerado. Apenas um paciente desenvolveu febre e calafrios durante a infusão e foi necessário o uso de hidrocortisona 100 mg, via intravenosa para as três infusões seguintes. Posteriormente não foi necessário o uso de pré-medicação.

O estudo concluiu que o tratamento com alfafalsidase levou a uma melhora significativa na audição dos pacientes com doença de Fabry.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

- **Mulheres**

Whybra 2009

Whybra *et al.*, 2009 (61) desenvolveram um estudo aberto, prospectivo, de centro único, com o objetivo de avaliar a resposta ao tratamento com alfafalsidase em longo prazo em 36 mulheres com doença de Fabry.

Foram recrutadas mulheres com 18 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry, que apresentassem manifestações da doença e que não tivessem sido previamente tratadas com TRE.

Todas as pacientes foram tratadas com alfafalsidase 0,2 mg/kg, por infusão, durante 40 minutos, a cada duas semanas. Avaliações bioquímicas e clínicas foram realizadas a cada 12 meses.

De acordo com os resultados, a média de idade das pacientes incluídas foi de $47 \pm 17,9$ anos. Todas foram consideradas sintomáticas no *baseline* com um valor para o *Mainz Severity Score Index*⁵ (MSSI) de $26,2 \pm 12,3$. Das 40 pacientes recrutadas, 36 (90%) completaram os quatro anos de tratamento sem interrupção.

O MSSI foi significativamente reduzido após 12 meses ($p < 0,01$) de tratamento e continuou a melhorar ao longo dos quatro anos seguintes. As variações nos subescores neurológico e cardiovascular foram responsáveis pela maior parte das mudanças durante o tratamento com alfafalsidase.

Nas 36 pacientes que completaram os quatro anos de estudo, a média global da taxa de filtração glomerular estimada foi de $91,0 \pm 31,2$ mL/minuto/1,73m² no *baseline* e $91,0 \pm 25,6$ mL/minuto/1,73m² após quatro anos de alfafalsidase. A avaliação da análise de respondedores em relação ao efeito da alfafalsidase na função renal indicou que > 90% das mulheres apresentaram estabilidade ou melhora na função renal.

Para avaliação da proteinúria, três mulheres foram tratadas com corticosteroides durante o estudo, e os seus dados não foram incluídos na análise. Para as 33 mulheres avaliadas, a média da excreção de proteína na urina que era de 377 ± 546 mg/24h no *baseline* caiu para 263 ± 167 mg/24h após quatro anos.

Hipertrofia ventricular esquerda foi um achado comum e encontrado no *baseline* em 25 (69%) pacientes que completaram os quatro anos de estudo. De modo geral, observaram-se reduções significativas na hipertrofia ventricular esquerda após 12 meses de tratamento com alfafalsidase ($89,4 \pm 29,3$ g/m² no *baseline* para $66,5 \pm 29,3$ g/m² [$p < 0,001$]). Das 25 pacientes, 13 (52%) apresentaram reduções em mais de 20%, 7 (28%) reduções entre 10% e 20% e duas entre 7,2% e 3,5%. Três pacientes apresentaram um pequeno aumento na hipertrofia ventricular esquerda durante o estudo, que variou de 0,5% a 2,6%. Ao final do estudo, sete das 25 pacientes foram classificadas como normais.

No *baseline*, 36% das pacientes que completaram os quatro anos de estudo foram classificadas como classe III do *New York Heart Association* (NYHA) para falência cardíaca. Após 12 meses de tratamento com alfafalsidase, a média do escore NYHA para esse subgrupo apresentou melhora significativa e sustentada. Após quatro anos de tratamento com alfafalsidase, nenhuma paciente progrediu para um estágio mais grave.

Com relação a dor, o escore BPI "*pain at its worst*" foi reduzido de $4,6 \pm 2,9$ no *baseline* para $3,3 \pm 2,9$ após 12 meses ($p = 0,001$) e permaneceu reduzido ao longo dos quatro anos de tratamento.

No *baseline*, 26 das 36 (72%) mulheres que completaram os quatro anos de tratamento apresentaram níveis de Gb3 plasmático acima do limite superior normal, com três (8%) pacientes apresentando níveis >2 vezes o limite superior normal. A média de Gb3 plasmático foi de $1,81 \pm 0,58$. Após dois anos de tratamento com alfafalsidase, esta diminuiu para $1,53 \pm 0,51$ ($p = 0,005$), e em quatro anos,

⁵ Medida do total do impacto da doença. Um valor é atribuído para sinais e sintomas prevalentes em 4 áreas de envolvimento (neurológica, renal, cardiovascular e geral).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

para $1,31 \pm 0,47$ ($p < 0,001$). Ao final do estudo, apenas 11 pacientes apresentavam Gb3 plasmático que permaneceu acima no limite superior normal e nenhuma apresentava níveis >2 vezes o limite superior normal.

A média de Gb3 na urina no *baseline* foi de $1,67 \pm 0,72$ com 20 (56%) pacientes exibindo níveis mais elevados do que o limite superior normal, com três (8%) deles >2 vezes o limite superior normal. Após um ano de tratamento com alfafalsidase, a média do escore de Gb3 na urina foi significativamente reduzido para $1,29 \pm 0,52$ ($p < 0,001$) e apenas 10 pacientes permaneceram acima do limite superior normal. Após quatro anos de tratamento, apenas uma paciente apresentava níveis de Gb3 na urina acima do limite superior normal.

A alfafalsidase foi bem tolerada durante o estudo. Uma mulher apresentou reação devido à infusão, caracterizada por calafrio e febre. Nenhum anticorpo anti-alfafalsidase foi detectado durante o período de tratamento. Cinco mulheres apresentaram acidente vascular encefálico, e uma apresentou com um ano da descontinuação do tratamento. Três dessas mulheres apresentavam histórico de acidente vascular encefálico antes do início do tratamento com alfafalsidase.

O estudo concluiu que o uso de alfafalsidase em longo prazo foi eficaz e bem tolerado em mulheres com doença de Fabry.

Baehner 2003

Baehner *et al.*, 2003 (62) realizaram um estudo aberto, de centro único com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia da alfafalsidase em pacientes com doença de Fabry.

Para isso, foram selecionadas mulheres heterozigotas a partir de 18 anos, com doença de Fabry confirmada pela mutação genética do gene da alfa-GalA. Foram consideradas elegíveis mulheres com evidência clínica da doença. As pacientes ($n=15$) foram tratadas com alfafalsidase $0,2$ mg/kg, via intravenosa, a cada duas semanas, por 55 semanas.

A segurança foi avaliada a partir da incidência de EAs, testes laboratoriais, eletrocardiogramas, ecocardiograma de duas dimensões, exames médicos e uso concomitante de outras medicações. A eficácia foi avaliada pela medição do efeito da TRE na massa do ventrículo esquerdo (avaliada por ecocardiografia), na qualidade de vida (medida pelo SF-36), no Gb3 plasmático e do sedimento urinário e na função renal (medida pelo *clearance* de creatinina).

Todas as pacientes elegíveis apresentaram mutação no gene da alfa-GalA. Apenas três pacientes apresentaram diminuição dos níveis de leucócitos alfa-GalA (variação normal: $0,23$ a $1,14$ mU/mg). No início do estudo, a idade das pacientes variou entre 20 e 66 anos (média: $45,3$ anos). Na maioria das pacientes (67%), a doença já havia afetado pelo menos seis órgãos. Nenhuma paciente apresentou doença limitada ao coração.

As oito primeiras pacientes recrutadas no estudo receberam pelo menos 20 infusões de alfafalsidase (ao longo de 41 semanas). As próximas três pacientes receberam entre 14 e 18 infusões (ao longo de 29 a 37 semanas) e as últimas quatro pacientes receberam oito a nove infusões (ao longo de 17 a 19 semanas). De um modo geral, alfafalsidase foi bem tolerada. Não houve nenhum EA aparente relacionado ao uso de alfafalsidase. Nenhuma paciente apresentou reação a infusão ou desenvolvimento de anticorpos anti-alfafalsidase. Uma paciente com fibrilação atrial faleceu devido a complicações tromboembólicas após cirurgia.

A média dos níveis de Gb3 no sedimento urinário diminuiu progressivamente nas semanas 13, 27 e 41, com uma redução significativa para a semana 13 quando comparado ao *baseline* ($p=0,03$). Pacientes com níveis mais elevados de Gb3 no sedimento urinário demonstraram maiores diminuições com o tratamento. Adicionalmente, foi observada uma redução do Gb3 plasmático. A variação em relação ao *baseline* ($p=0,029$) e a porcentagem de variação a partir do *baseline* ($p < 0,001$) na semana 13 foi

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

estatisticamente significativa. As medidas das concentrações de Gb3 no plasma na semana 27 também apresentaram uma diminuição em relação ao *baseline*. Entretanto, não foi atingida significância estatística.

A avaliação ecocardiográfica indicou que houve uma redução progressiva e estatisticamente significativa da massa do ventrículo esquerdo na semana 27. A média da duração QRS também apresentou redução progressiva do *baseline* para a semana 41, com resultados significativos para a semana 27 ($p=0,007$).

Em relação a qualidade de vida, com algumas exceções, a média dos escores aumentaram ao longo do período de estudo, e na semana 27 as melhoras na qualidade de vida foram estatisticamente significativas para o componente de funcionamento físico e para as escalas individuais de funcionamento físico, limitações de desempenho consequentes a problemas físicos e percepção geral da saúde.

Para a função renal, o *clearance* de creatinina permaneceu estável ao longo do estudo. A média dos valores de *clearance* de creatinina variou entre 65 a 73 mL/min por 1,73m².

O estudo concluiu que a TRE com alfafalsidase foi eficaz e segura para mulheres heterozigotas para a doença de Fabry.

Ambos

Goker-Alpan 2015

Em dezembro de 2009, devido ao desabastecimento de betagalsidase, a única TRE até então comercializada nos Estados Unidos, o *Food and Drugs Administration* (FDA) aprovou o HGT-REP-09, um protocolo de tratamento multicêntrico e aberto, que permitiu o acesso dos pacientes com doença de Fabry ao tratamento com alfafalsidase. Foram incluídos pacientes virgens de tratamento com TRE (*naïve*) e pacientes previamente tratados com betagalsidase (*switch*). De acordo com a pergunta de pesquisa definida neste dossiê, serão descritos apenas os dados do grupo *naïve*. (63)

Ao longo de 24 meses foram coletados dados de segurança, além de parâmetros renais e cardíacos, avaliados por meio da taxa de filtração glomerular, LVM/h e MFS.

Como critério de inclusão foram considerados: confirmação do diagnóstico de doença de Fabry bioquimicamente (para homens) ou geneticamente (para homens e mulheres), uso de método contraceptivo aprovado ao longo do estudo e por pelo menos 30 dias após a infusão final.

Os pacientes foram tratados com alfafalsidase 0,2 mg/kg de peso corporal por via intravenosa ao longo de 40 minutos a cada duas semanas. A duração planejada para o estudo foi de 12 meses com a opção de extensão. Então, os dados foram coletados e avaliados por até 24 meses na população de segurança (pacientes que receberam pelo menos uma dose completa ou parcial do medicamento).

A população de segurança incluiu 29 pacientes *naïve* (mediana de idade: 38,7 [12 a 74] anos). De acordo com os resultados, os EAs foram consistentes com o perfil de segurança já descrito para a alfafalsidase. Dos 31% que apresentaram EAs reportados como graves ou com risco de vida, 11 (37,9%) pacientes eram *naïve* de tratamento. Três pacientes descontinuaram o estudo devido a EAs, sendo dois pacientes do grupo *naïve* (artralgia ou desconforto torácico e inchaço na face). Dos três óbitos relatados, um pertencia ao grupo *naïve*. Contudo, nenhum óbito foi considerado relacionado ao tratamento.

Todos os 28 pacientes *naïve* com dados disponíveis para avaliação de anticorpo anti-alfafalsidase eram negativos no *baseline*. Dois (7,1%) converteram para soropositivo durante o estudo, sem apresentar EAs relacionados à infusão. Um paciente sem dados de anticorpo anti-alfafalsidase apresentou EAs relacionados à infusão.

Não foram observadas mudanças significativas em relação ao *baseline* para LVM/h ou MFS. De forma similar, a taxa estimada de filtração glomerular permaneceu estável (variação média \pm EP: -1,68 \pm 2,21).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Avaliações prévias em voluntários sadios mostrou que a média \pm 2 DP para Gb3 no plasma (nmol/mL) foi de $4,55 \pm 3,90$ (variação observada: 1,96 a 7,70; n=60). Para o grupo *naïve*, a média \pm EP dos níveis de Gb3 no plasma (nmol/mL), no *baseline*, foram de $19,02 \pm 3,11$ para pacientes do sexo masculino e $13,76 \pm 2,32$ para pacientes do sexo feminino. Observou-se uma tendência a redução entre os pacientes do sexo masculino. Para os níveis de Gb3 na urina normalizados pelos níveis de creatinina na urina, não foram observadas variações significativas. Já para os níveis plasmáticos de lyso-Gb3 observou-se redução significativa em relação ao *baseline* entre os pacientes *naïve* do sexo masculino nos meses 12, 18 e 24. Um padrão similar foi observado para as pacientes *naïve* do sexo feminino nos meses 18 e 24.

O estudo conclui que em até 24 meses de tratamento a alfa-galactosidase foi bem tolerada sem novos ou inesperados achados de segurança e imunogenicidade. Os parâmetros renais e cardíacos permaneceram estáveis.

Palla 2007

Palla *et al.*, 2007 (64) desenvolveram um estudo prospectivo com o objetivo de determinar o efeito da TRE nas funções auditiva e vestibular de pacientes com doença de Fabry.

Foram recrutados 47 pacientes (sendo 25 homens com idade entre 18 e 60 anos e 22 mulheres com idade entre 17 e 74 anos) diagnosticados com doença de Fabry (confirmado por ensaio enzimático e análise de DNA). A TRE consistiu em infusão intravenosa de alfa-galactosidase. Como grupo comparador para o teste do impulso da cabeça foram considerados 28 indivíduos saudáveis, enquanto valores normais do teste de audiometria foram retirados do ISO 7029.

Audiometria tonal pura e teste de impulsão da cabeça foram realizados no *baseline* em 47 pacientes, dos quais 24 também receberam irrigação calórica. Dos 47 pacientes recrutados, 38 foram testados antes e durante a TRE (seguimento \leq 60 meses).

No *baseline*, 88% dos homens e 86% das mulheres apresentavam perda progressiva da audição. Em todas as frequências testadas (variação: 0,5 – 6 kHz), a perda progressiva da audição foi significativamente maior ($p < 0,05$) em idades mais avançadas e em homens, com os déficits mais extensos em alta frequência. Quando avaliados pelo teste de impulsão da cabeça, 80% dos homens e 77% das mulheres apresentavam perda progressiva da função vestibular. Quando testados com irrigação calórica, 21% dos homens e 0% das mulheres apresentavam perda progressiva da função vestibular.

Após \geq 18 meses de tratamento com alfa-galactosidase, a perda progressiva da função vestibular foi significativamente menor em relação ao *baseline* ($p < 0,01$). Em contraste, a perda progressiva da audição permaneceu inalterada ao longo dos 60 meses ($p > 0,05$).

O estudo concluiu que o uso de TRE com alfa-galactosidase melhorou significativamente a função vestibular, enquanto a função auditiva permaneceu estável.

Hajioff 2003

Hajioff *et al.*, 2003 (65) elaboraram um estudo para estabelecer a natureza e a prevalência de perda auditiva na doença de Fabry e a sua resposta à TRE com alfa-galactosidase.

Para isso, 15 homens hemizigotos com doença de Fabry confirmada por ensaio enzimático e análise molecular do gene da alfa-GalA foram recrutados para o estudo. Eles foram randomizados para o grupo placebo (n=8) e para o grupo alfa-galactosidase (n=7) e tratados durante seis meses em uma dose de 0,2 mg/kg, administradas ao longo de 40 minutos a cada duas semanas. Esses pacientes receberam, subsequentemente, tratamento com TRE em uma fase aberta por 36 meses. Paralelamente a este estudo, outros 10 pacientes (oito homens e duas mulheres) receberam alfa-galactosidase entre 6 e 30 meses. As avaliações audiológicas foram realizadas no *baseline*, mês seis, 18, 30 e 42.

A mediana de idade dos 25 pacientes com doença de Fabry foi de 37 anos (variação: 16 a 56 anos). Nove pacientes (36%) apresentavam perda auditiva sensorio-neural de alta frequência bilateral e 10

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

(40%) apresentavam perda unilateral (de 30 dB ou pior). Três (12%) pacientes apresentavam efusão do ouvido médio unilateral, com perdas condutoras persistindo além de seis meses, e apenas cinco pacientes (20%) apresentavam audição normal. Destaca-se que alguns pacientes apresentavam tanto perda sensorio-neural quanto efusão do ouvido médio.

No *baseline*, a mediana da perda auditiva de alta frequência foi de 24 dB ISO (variação interquartil: 12,5 a 51,9 dB). Não houve diferença na audição entre os grupos de tratamento. Perda de baixa frequência estava presente apenas nos três ouvidos com efusões.

A perda auditiva sensorio-neural de alta frequência piorou ao longo dos seis primeiros meses em ambos os grupos, em uma mediana de 6,3 dB (n=38 ouvidos; p<0,0001; IC 95%: 3,75 a 7,50 dB). A maior piora no grupo de tratamento com alfacalsidase não foi significativamente diferente da piora no grupo placebo.

A perda auditiva de alta frequência (ouvidos individuais) melhorou acima do *baseline* com uma mediana de 1,5 dB em 18 meses (n=26; p=0,07; IC 95%: 0 a 4 dB), em 5,0 dB em 30 meses (n=24; p=0,006; IC 95%: 1,5 a 7,5 dB) e em 4,0 dB em 42 meses (n=20; p=0,01; IC 95%: 1,5 a 6,5 dB).

O tratamento com alfacalsidase foi bem tolerado. Um paciente desenvolveu febre e calafrio durante a infusão e necessitou de pré-medicação com hidrocortisona 100 mg, via intravenosa, para as três próximas infusões. Posteriormente não foi necessário o uso de pré-medicação.

Mais uma vez, o estudo concluiu que a TRE com alfacalsidase apresentou melhora significativa da audição em pacientes com doença de Fabry.

6.6.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na tabela abaixo:

Tabela 10. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Variações na concentração de Gb3 no plasma, urina e tecido	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Função renal	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Função cardíaca	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Função autonômica	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Dor	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
QSART	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
QST	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Perda auditiva	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

GB3: globotriaosilceramida; QSART: teste quantitativo sudomotor axonal reflexo; QST: teste sensorial quantitativo.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Tabela 11. Estudos incluídos para a análise (revisão sistemática).

Autor, data	El Dib 2016 (29)	Spada 2018 (52)
País onde estudo foi realizado	-	-
Desenho	Revisão sistemática com metanálise (2 estudos incluídos para a comparação de interesse: Hughes <i>et al.</i> , 2008 (42) e Schiffmann <i>et al.</i> , 2001 (39)).	Revisão sistemática (4 estudos incluídos para a comparação de interesse: Ramaswami (66), Ries (53), Schiffmann (54), Schiffmann (55), Goker-Alpan (56)).
População	Homens adultos com doença de Fabry.	Pacientes pediátricos com doença de Fabry.
Intervenção e comparadores	Alfagalsidase <i>versus</i> placebo.	Alfagalsidase <i>versus</i> placebo ou ensaio de braço único
Desfechos	Desfechos primários: variações na concentração de Gb3 no plasma e tecido, morte e dor (medida através do McGill <i>Pain Questionnaire</i>); Desfechos secundários: eficácia da terapia na função renal, sintomas e complicações da doença, parâmetros ecocardiográficos, análise histológica de depósito de Gb3 endotelial, EAs, qualidade de vida.	Desfechos primários: variações na concentração de Gb3 no plasma e tecido, morte e dor (medida através do <i>Brief Pain Inventory</i>); Desfechos secundários: eficácia da terapia na função renal, parâmetros ecocardiográficos, análise histológica de depósito de Gb3 endotelial, qualidade de vida.
Resultados	<p><u>Variações na concentração de Gb3 no plasma e tecido:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento para a concentração no plasma (DM: -2,07; IC 95%: -6,64 a 2,50). • Também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação as subcategorias: Gb3 no sedimento urinário (DM: -812,00; IC 95%: -1897,83 a 273,83) e Gb3 renal (MD: -2,50; IC 95%: -9,47 a -4,47); <p><u>Morte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nenhum dos estudos incluídos relatou esse desfecho; <p><u>Dor:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Observou-se uma diferença estatisticamente significativa a favor do grupo alfagalsidase quando comparado ao placebo em todas as subcategorias estudadas 	<p><u>Variações na concentração de GL3 no plasma e urina:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alfagalsidase está associada à reduções plasmáticas de GL-3 (53–56,66). Para GL-3 na urina, relataram redução do nível de GL-3 urinário (53–56,66). <p><u>Dor:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduzir ou interromper o uso de drogas neuropáticas analgésicos (53), e para desfechos de dor em 12 meses, mostrou reduções significativas nas pontuações BPI em homens (54). <p><u>Eficácia da terapia na função renal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Valores estimados de eGFR, normais no início do estudo, não se alteraram após 6 a 78 meses de terapia de reposição enzimática (53–55). • Albuminúria normal após 6 meses de tratamento de alfagalsidase em 16 dos 24 pacientes que apresentavam albuminúria normal na linha de base

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

para o BPI: em mais de um mês e até três meses (DM: -2,10; IC 95%: -3,79 a -0,41), em mais de três meses e até cinco meses (DM: -1,90; IC 95%: -3,65 a -0,15) e em mais de cinco meses e até seis meses (DM: -2,00; IC 95%: -3,66 a -0,34);

- Para o BPI *pain-related quality of life* não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para as avaliações em mais de um mês e até três meses, e em mais de três meses e até cinco meses. Contudo, em mais de cinco meses e até seis meses observou-se uma diferença significativa a favor de alfagalsidase (DM: -2,10; IC 95%: -3,92 a -0,28);

Eficácia da terapia na função renal:

- Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ao final do tratamento (DM:10,30; IC 95%: -15,37 a 35,97 e DM: -0,50; IC 95%: -21,36 a 20,36) (dados para 24 de 26 participantes).
- Também não foram observadas diferenças significativas para glomérulo com alargamento mesangial em até seis meses, glomeruloesclerose segmentar e glomérulo-obsolacente para o mesmo período (dados para 21 de 26 participantes).

Sintomas e complicações da doença:

- Nenhum dos estudos incluídos relatou esse desfecho;

Parâmetros ecocardiográficos:

- Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à média da espessura da parede ventricular esquerda (DM: -0,79; IC 95%: -3,62 a 2,04), diâmetro interno do ventrículo esquerdo (diastólico) (DM: -3,70; IC 95%: -11,73 a 4,33), diâmetro interno do ventrículo esquerdo (sistólico) (DM: -2,70; IC 95%: -9,91 a 4,51) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (DM: 1,88; IC 95%: -4,68 a 8,44) (dados para 14 de 15 participantes).

Análise histológica de depósito de Gb3 endotelial:

- Nenhum dos estudos incluídos relatou esse desfecho;

Segurança:

- Nenhum dos estudos incluídos relatou esse desfecho;

Qualidade de vida:

Nenhum dos estudos incluídos relatou esse desfecho.

- Proteinúria em níveis normais em pacientes sem proteinúria no início do estudo (53,66). E pacientes com microalbuminúria no início do estudo não relataram alterações nos níveis de proteinúria após 12,6 meses de tratamento (56).

Parâmetros ecocardiográficos:

- Em pacientes pediátricos não foram relatados nenhuma mudança geral nos valores basais para parâmetros do ECG da frequência cardíaca, intervalo PR, duração de QRS e intervalo QT corrigido da frequência cardíaca (QTc) (53,54).

Sistema nervoso central e função auditiva

- Mostrou um aumento no volume de suor após 6 a 12 meses de alfagalsidase medida pelo teste quantitativo do reflexo sudomotor axônio (QSART) ou com um coletor de suor Macroduct® (66). Contudo, foram relatados redução do volume de suor após 3,5 anos de tratamento. (54,55)
- Deficiência auditiva em três pacientes que não melhoraram durante o tratamento com alfagalsidase (66).
- Teste de intolerância ao frio e calor mostrou que não houve alteração na intolerância ao calor após quase 6 meses de tratamento com alfagalsidase (66)

Qualidade de vida:

- Os escores de qualidade de vida encontrados tiveram resultados quase normais observados no início do estudo e durante 6 meses de tratamento (53).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Limitações	<ul style="list-style-type: none"> O estudo Hughes <i>et al.</i>, 2008 (42) apresentou risco incerto de viés para a geração da sequência de randomização, <i>concealment</i> e desfechos incompletos; O estudo de Schiffmann <i>et al.</i>, 2001 (39) apresentou risco incerto de viés para o processo de cegamento. 	<ul style="list-style-type: none"> O estudo de Ries (53), Ausência de um braço controlado por placebo e curto período de acompanhamento; os pacientes não foram selecionados para sinais ou sintomas específicos, e de modo geral eles eram ou normais ou próximos da normalidade; e estudo desenhado para avaliar primariamente a segurança. O estudo de Goker-Alpan (56), estudo desenhado para avaliar principalmente a segurança; aberto e sem braço comparador; pequeno tamanho amostral; e pacientes jovens sem manifestações evidentes da doença.
Nível de evidência/ Grau de recomendação	1A/A	1A/A

Gb3: globotriaosilceramida; DM: diferença média; IC: intervalo de confiança; EAs: eventos adversos; BPI: *Brief Pain Inventory*.

Tabela 12. Estudos incluídos para a análise (crianças).

Autor, data	Ries 2006 (53)	Schiffmann 2010 (54) e 2014 (55)	Goker Alpan 2016 (56)
País onde estudo foi realizado	-	-	-
Desenho	Estudo multicêntrico, fase III, aberto, com 26 semanas de duração	Extensão 3,5 anos (fase 1) e 6,5 anos (fase 2) de Ries <i>et al.</i> , 2006 (53).	Fase II, multicêntrico e aberto.
População	24 pacientes com doença de Fabry e idade entre 6,5 e 18 anos que eram <i>naïve</i> para TRE.	Idem Ries <i>et al.</i> , 2006 (53). 17 pacientes foram incluídos no estudo de extensão em 4 anos e 11 na avaliação em 7 anos. 10 completaram o estudo.	14 pacientes entre 7 e < 18 anos, <i>naïve</i> para o tratamento com TRE.
Intervenção e comparadores	Alfagalsidase.	Ries <i>et al.</i> , 2006 (53).	Alfagalsidase.
Desfechos	Segurança: sinais vitais, exames neurológicos, medidas laboratoriais clínicas, medidas de anticorpo anti-alfagalsidase, eletrocardiograma, EAs e EAS;	Ries <i>et al.</i> , 2006 (53).	Segurança: monitoramento de EAs, medição da formação de anticorpos anti-alfagalsidase, testes clínicos laboratoriais, exames físicos e eletrocardiogramas. Eficácia: variações no sistema nervoso autônomo utilizando a VFC, avaliação de estruturas cardíacas utilizando a LVM/h e

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Eficácia: Gb3, taxa de filtração glomerular estimada, LVM, VFC, dor neuropática (BPI), sudorese (QSART) e qualidade de vida.

função cardíaca via MFS, função renal, farmacodinâmica do medicamento e QV.

Resultados

Segurança:

- Foram observadas uma ou mais reações (leve a moderada) em sete (29%) dos 24 pacientes;
- As reações de infusão ocorreram em 17 (5,4%) das 312 infusões;
- Em um caso a infusão foi pausada prematuramente e não recomeçou.
- 1 paciente do sexo masculino desenvolveu anticorpos transitórios de IgG anti-alfagalsidase quando testado na semana 9, contudo, este foi negativo quando testado nas semanas 17 e 26;
- 23 pacientes apresentaram ≥ 1 EA durante o estudo, sendo a maioria de gravidade leve a moderado e considerado não relacionado ao tratamento pelo investigador;
- Nenhum paciente descontinuou o estudo devido a EAs e não foram observados óbitos;
- No total, 4 EASs foram reportados. Todos foram considerados não relacionados ao tratamento pelo investigador.

Função renal:

- A média da taxa de filtração glomerular estimada no *baseline* foi de 121 ± 5 mL/min por $1,73 \text{ m}^2$ para a população total do estudo;
- Esse valor normal não apresentou variação significativa durante as 26 semanas de tratamento (após 26 semanas: $116 \pm 3,9$ mL/min por $1,73 \text{ m}^2$).

Concentração de Gb3 no plasma e sedimento urinário:

- Entre 19 meninos, a média de Gb3 no plasma foi significativamente reduzida com o tratamento em todos os períodos de tempo avaliados ($p < 0,001$);
- Para as cinco meninas avaliadas, não foram observadas mudanças em relação aos valores do *baseline*.

Segurança:

Fase 1:

- Alfagalsidase foi bem tolerada ao longo dos quatro anos de tratamento com um total de 908 EAs reportados para os 24 pacientes;
- Mais de 93% foram considerados leve a moderado, e menos de 10% foram considerados pelo investigador como possivelmente relacionados (6,5%) ou provavelmente relacionados (3,4%) ao medicamento em estudo;
 - Não foram relatados óbitos.
- EAs emergentes ao tratamento que foram considerados possivelmente ou provavelmente relacionados ao tratamento foram observados em 11 e 4 pacientes, respectivamente;
- Reações de infusão ocorreram em 4,2% das infusões (62 eventos/1.472 infusões);
- Um paciente foi positivo para IgG anti-alfagalsidase.

Fase 2:

- Todos os pacientes apresentaram pelo menos um EA emergente ao tratamento, sendo a maioria leve (27,3%) ou moderado (54,5%);
 - 8 pacientes apresentaram pelo menos 1 EA possivelmente/provavelmente relacionado ao tratamento e 6 pacientes apresentaram EAs relacionados à infusão;
- 8 EAS foram observados em dois pacientes (nenhum foi relacionado ao medicamento em estudo);
- Não foram observados óbitos e descontinuações devido a EAs.
- 3 pacientes desenvolveram anticorpo anti-alfagalsidase, com anticorpos IgG em um paciente considerados neutralizadores de alfagalsidase, mas sem impacto clínico aparente.

Eficácia:

Fase 1:

14 pacientes compreenderam a população de segurança e todos receberam as infusões de alfagalsidase nas datas programadas e completaram o estudo;

A mediana de duração da exposição ao tratamento foi de 54,5 semanas.

Segurança:

- Os valores laboratoriais, sinais vitais e resultados dos exames físico e eletrocardiogramas não apresentaram variações durante o estudo;
- Pelo menos um EA emergente ao tratamento foi reportado pelos 14 pacientes, sendo a maioria leve (35,7%) ou moderado (42,9%);
- Os mais comuns (ocorrendo em $\geq 25\%$) foram pirexia, tosse, diarreia, cefaleia, náusea, dor nas extremidades, infecção do trato respiratório superior e vômito (28,6% cada). Três pacientes (21,4%) apresentaram EAs emergentes ao tratamento considerados graves de ulceração na boca, má formação dos dentes, desconforto torácico, osteíte alveolar, fratura óssea facial, dispneia e angioedema (cada um reportado por um único paciente);
- Oito pacientes (57,1%) apresentaram pelo menos um EA relacionado à infusão;
- Um paciente apresentou resposta alérgica com uma série de graves reações relacionadas à infusão na semana 49. Para esse paciente completou-se a infusão depois em uma taxa mais lenta;
- Nenhum paciente descontinuou o tratamento por razões de segurança e não foram observados EASs ou óbitos. Um paciente apresentou teste positivo para IgG e anticorpos neutralizantes nas semanas 49 e 55;

Função autonômica:

- Os escores Z no *baseline* indicaram que a população de segurança apresentava valores baixos a anormais para o SDNN e valores normais para pNN50 e r-MSSD para idade;
- Em sete pacientes com $\text{SDNN} \leq 100$ ms, uma leve melhora ou nenhuma variação na SDNN foi observada ao longo do

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo

Takeda.

- Os níveis de Gb3 no sedimento urinário no *baseline* foram maiores em meninos do que em meninas (1.929 ± 578 versus 141 ± 60 nmol/g de creatinina, respectivamente);
- Após 25 semanas de tratamento com alfa-galactosidase, a média dos níveis de Gb3 no sedimento urinário reduziram para 957 ± 344 nmol/g de creatinina entre os 19 meninos e ($p=0,096$) e para 88 ± 43 nmol/g de creatinina nas meninas ($p=0,125$).

Estrutura, função cardíaca e VFC:

- Todos os 24 pacientes apresentavam LVM e LVM/h dentro dos intervalos de referência no *baseline*. Após as 25 semanas de tratamento, a média da LVM/h apresentou uma redução não significativa para meninos e meninas;
- A média da fração de ejeção foi normal no *baseline* e permaneceu normal após as 25 semanas de tratamento;
- A VFC apresentou menores valores entre os meninos quando comparado as meninas, no *baseline*.

Dor neuropática:

- A média do escore de BPI "*pain at its worst*" diminuiu após as 25 semanas de tratamento com alfa-galactosidase, sendo essas variações não significativas.

Qualidade de vida:

- A maioria dos pacientes apresentaram resultados normais ou próximos ao normal no *baseline*, que foram mantidos estáveis ao longo das 26 semanas do estudo.

QSART:

- O teste QSART foi realizado em 13 pacientes;
- 3 pacientes apresentavam anidrose no *baseline*, e após as 25 semanas de tratamento apresentaram medidas de transpiração.

- Melhoras sustentadas e estatisticamente significativas nas características clínicas da doença de Fabry incluindo redução dos níveis plasmáticos de Gb3, redução da gravidade da dor avaliada através do BPI e melhora da VFC;
- A média de Gb3 na urina apresentou redução para a variação normal, com diferenças significativas em relação ao *baseline* a partir dos 18 meses de tratamento;
- Função renal e LVM/h permaneceram estáveis ao longo do estudo.

Fase 2:

- Os desfechos renais permaneceram em suas variações normais;
- Desfechos cardíacos permaneceram estáveis dentro das variações normais para LVM/h e observou-se uma tendência de melhora para o VFC;
- Reduções no Gb3 plasmático e urinário foram mantidas.

estudo (variação média [IC 95%] em relação ao *baseline* para a semana 55: $17,4$ [2,9 a 31,9] ms);

- Para seis pacientes com $pNN50 \leq 26,7\%$ no *baseline*, não foram observadas variações, assim como para sete pacientes com $r\text{-MSSD} \leq 67$ ms;

Parâmetros cardíacos:

- Para os parâmetros estruturais cardíacos, os valores médios para LVM/h estavam dentro da variação normal no *baseline*, e permaneceram ao longo do estudo;
- Os valores de MFS no *baseline* estavam de acordo com resultados previamente reportados em crianças. As variações foram pequenas e permaneceram dentro do intervalo normal (variação média global: $-0,62\%$ [IC 95%: $-2,69\%$ a $1,46\%$] do *baseline* em relação à semana 55);

Função renal:

- Para a taxa de filtração glomerular estimada, a variação média em relação ao *baseline* foi de $0,15$ (IC 95%: $-11,39$ a $11,70$) mL/min/1,73 m².
- Os resultados para proteína e microalbumina na urina também não apresentaram diferença ao longo do curso do estudo (variação média em relação ao *baseline*: $-1,79$ [IC 95%: $-5,95$ a $2,37$] mg/dL e $0,61$ [IC 95%: $-0,53$ a $1,75$] mg/dL, respectivamente);

Concentração de Gb3 no plasma e urina:

- A média dos níveis de Gb3 no plasma apresentaram uma redução significativa em homens na semana 13 em relação ao *baseline*, com uma redução estável mantida ao longo do estudo;
- A variação média foi de $-15,18$ (IC 95%: $-25,29$ a $-4,5$) nmol/mL para homens e $-0,46$ (IC 95%: $-1,39$ a $0,47$) nmol/mL para mulheres;
- Para os níveis de Gb3 na urina a variação média observada foi de $-1.403,3$ (IC 95%: $-3.714,0$ a $907,4$) nmol/g creatinina;

Qualidade de vida:

- Observou-se uma pequena variação ao longo do curso do estudo;

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo

Takeda.

			<ul style="list-style-type: none"> Entre a variável do BPI “piora da dor na semana passada” observou-se redução, como uma variação mediana de -3,0 (-7,0) pontos.
Limitações	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de um braço controlado por placebo e curto período de acompanhamento; Os pacientes não foram selecionados para sinais ou sintomas específicos, e de modo geral eles eram ou normais ou próximos da normalidade; Estudo desenhado para avaliar primariamente a segurança. 	<ul style="list-style-type: none"> Idem Ries <i>et al.</i>, 2006 (53) (exceto período de acompanhamento). 	<ul style="list-style-type: none"> Estudo desenhado para avaliar principalmente a segurança; <ul style="list-style-type: none"> Aberto e sem braço comparador; Pequeno tamanho amostral; Paciente jovens sem manifestações evidentes da doença.
Nível de evidência/ Grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/B

Gb3: globotriaosilceramida; DM: diferença média; IC: intervalo de confiança; EAs: eventos adversos; EASs: eventos adversos sérios; LVM: massa ventricular esquerda; MFS: *midwall fractional shortening*; EP: erro padrão; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; BPI: *Brief Pain Inventory*; QSART: teste quantitativo sudomotor axonal reflexo; LVM/h: massa ventricular esquerda indexada pela altura; QV: qualidade de vida; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR filtrados; <100 ms; pNN50: porcentagem das diferenças entre os intervalos RR adjacentes filtrados que é > 50 ms para toda a análise); r-MSSD: raiz quadrada da soma dos quadrados da diferença entre intervalos RR adjacentes filtrados ao longo da duração da análise.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Tabela 13. Estudos incluídos para a análise (adultos).

Autor, data	Schiffmann 2001 (39)	Schiffmann 2003 (57)	Schiffmann 2006 (58)
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos.	Idem Schiffmann <i>et al.</i> , 2001 (39)	Idem Schiffmann <i>et al.</i> , 2001 (39)
Desenho	Estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado.	Extensão aberta em 3 anos de Schiffmann <i>et al.</i> , 2001 (39)	Extensão aberta em 4-4,5 anos de Schiffmann <i>et al.</i> , 2001 (39)
População	26 pacientes do sexo masculino com ≥ 18 anos, com doença de Fabry confirmada pelo ensaio alfa-galactosidase A.	Idem Schiffmann <i>et al.</i> , 2001 (39)	Idem Schiffmann <i>et al.</i> , 2001 (39)
Intervenção e comparadores	Alfagalsidase (n=14) Placebo (n=12)	Idem Schiffmann <i>et al.</i> , 2001 (39)	Idem Schiffmann <i>et al.</i> , 2001 (39)
Desfechos	Efeito da terapia na dor neuropática medido pelo BPI (item "pain at its worst"), média no escore dos itens de gravidade do BPI e itens relacionados a interferência, uso de medicamentos para dor, desfechos renais, níveis de Gb3 (plasma, sedimento urinário e tecido renal), anticorpos anti- alfagalsidase e segurança.	Escore para dor neuropática (BPI), QST, QSART e TST.	Segurança, avaliação de anticorpos anti-alfagalsidase, taxa de filtração glomerular e níveis de Gb3.
Resultados	<p>Dor:</p> <ul style="list-style-type: none"> Para o BPI (item "pain at its worst") os resultados indicaram uma redução consistente e progressiva nos escores de dor para os pacientes tratados com alfagalsidase versus nenhuma variação significativa no grupo placebo ($p=0,02$ comparação entre os dois grupos de tratamento); Observou-se uma redução significativa na gravidade da dor para o grupo alfagalsidase quando comparado ao grupo placebo ($p=0,02$); A QV relacionada a dor também apresentou redução significativa entre pacientes que receberam alfagalsidase quando comparado ao placebo ($p=0,05$); No grupo alfagalsidase e placebo, 11 pacientes em cada estavam em uso de medicamentos para dor neuropática no momento da primeira infusão; 4 pacientes no grupo alfagalsidase puderam descontinuar desses medicamentos durante o estudo, enquanto esse 	<p>22 pacientes completaram os 36 meses de tratamento.</p> <p>Dor:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nos primeiros 6 meses do estudo, pacientes no grupo placebo (n=11) não apresentaram variações significativas nos escores de dor de qualquer item do BPI; Após 6 meses de TRE, esses pacientes apresentaram uma redução nos escores de dor similar ao observado no grupo randomizado para a TRE ($p=0,015$) (redução média de $2,6 \pm 0,9$ unidades de dor); Apesar dos escores de dor permanecerem sem mudanças gerais nos seis meses seguintes (18 meses), a redução global em ambos os grupos de pacientes foi de $1,9 \pm 0,53$ unidades ($p=0,003$). Os itens de "gravidade" apresentaram uma redução média de $2,0 \pm 0,72$ unidades ($=0,014$) ao longo de seis meses para TRE, a qual foi mantida nos seis meses subsequentes (12 meses de TRE; $p=0,022$); 	<p>9 pacientes completaram os 54 meses de tratamento. Mais de 98% das infusões planejadas foram realizadas.</p> <p>Desfechos renais:</p> <ul style="list-style-type: none"> A taxa de filtração glomerular estimada permaneceu estável em pacientes com doença renal crônica estágio I ou estágio II no <i>baseline</i>; Para pacientes em estágio III, o aumento do declínio da taxa de filtração glomerular foi reduzido quando comparado a controles históricos, sugerindo que a TRE retardou o declínio da função renal; Para toda a população, a média da taxa de filtração glomerular estimada permaneceu relativamente estável por até 36-54 meses; A média no <i>baseline</i> foi de $88,4 \pm 26,0$ mL/min/1,73m² (média \pm DP; n=24) e após 48 semanas de tratamento, a média declinou para $75,1 \pm 32,7$ mL/min/1,73 m² ($p=0,039$).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

resultado não foi alcançado por nenhum paciente no grupo placebo (p=0,03).

Desfechos renais:

- O tratamento com alfafalsidase foi associado a uma melhora na histologia glomerular;
- A média do *clearance* de inulina reduziu em 6,2 mL/min para pacientes que receberam alfafalsidase versus 19,5 mL/min para o placebo (p=0,19);
- A média do *clearance* de creatinina aumentou em 2,1 mL/min (0,4 mL/s) para alfafalsidase versus uma diminuição de 16,1 mL/min (0,3 mL/s) para o placebo (p=0,02).

Concentração de Gb3 no plasma, sedimento urinário e tecido renal:

- Observou-se redução de aproximadamente 50% nos níveis plasmáticos em pacientes tratados com alfafalsidase, enquanto pacientes em uso de placebo apresentaram uma pequena redução média (p=0,005);
- O tratamento com alfafalsidase resultou em uma diminuição de aproximadamente 30% nos níveis de Gb3 detectados nos sedimentos da urina de 24h, enquanto pacientes no grupo placebo apresentaram um aumento médio de 15% (p=0,05);
- Não foram observadas diferenças significativas para os níveis de Gb3 no rim.

Função cardíaca:

- Foram observadas melhoras significativas na condução cardíaca para pacientes tratados alfafalsidase quando comparado ao grupo placebo (p=0,047).

Peso corporal:

- Observou-se um ganho na média (DP) do peso corporal de 1,5 (0,6) kg quando comparado a uma diminuição média de 1,4 (1,3) kg no grupo placebo (p=0,02).

Segurança:

- Alfafalsidase foi bem tolerada;

- Para os escores relacionados aos itens de “interferência”, a redução média no grupo originalmente randomizado para o placebo foi de $2,0 \pm 0,68$ após seis meses de TRE (p=0,015), que foi mantida em 12 meses de tratamento;
- 12-18 meses de TRE resultou na redução nos escores de interferência da dor (p=0,012);
- 2 pacientes adicionais foram capazes de descontinuar permanentemente medicamentos para dor neuropática.

QST:

- Observou-se significativa na redução nos limiares para sensação de frio (p<0,001) e calor (p=0,006) nos pés e de calor nas coxas (p=0,03).

QSART e TST:

- Em 3 anos, a sudorese pré-TRE em 17 pacientes com Fabry foi de $0,24 \pm 0,33$ $\mu\text{l}/\text{mm}^2$ versus $1,05 \pm 0,81$ em controles (n=38; p<0,0001);
- A sudorese apresentou melhora 24-72 horas pós-infusão ($0,57 \pm 0,71$ $\mu\text{l}/\text{mm}^2$; p=0,004 [t-teste unilateral]) e foi normalizada em quatro pacientes anidróticos.
- 7 pacientes permaneceram como não respondedores após a infusão enzimática;
 - O TST confirmou os resultados do QSART.

Concentração de Gb3 no plasma e sedimento urinário:

- Os níveis de Gb3 plasmáticos permaneceram reduzidos durante todo o estudo (p<0,001 para todos os períodos de tempo comparado ao *baseline*);
- Após 48 meses de TRE com alfafalsidase, a média de Gb3 no plasma foi de $5,0 \pm 0,6$ mmol/mL, o que representa uma redução média de 65% em relação ao *baseline* (p<0,001);
 - A média de Gb3 no sedimento urinário também permaneceu reduzida ao longo dos 4-4,5 anos (p<0,001 para todos os períodos de tempo).

Segurança:

- O tratamento em longo prazo com alfafalsidase foi bem tolerado e a maioria dos EAs reportados foram consistentes com a história natural da doença;
- Reações relacionadas à infusão ocorreram em 13 dos 25 pacientes (52%). O tratamento não foi permanentemente descontinuado em nenhum paciente devido a reações de infusão;
- Nenhum novo achado de segurança foi observado devido a administração em ambiente domiciliar;
- Dos 25 pacientes avaliados, 14 (56%) apresentaram resposta ao anticorpo IgG para alfafalsidase em um ou mais períodos de temp. Dentre esses pacientes, seis reverteram para IgG negativo ao final do estudo, enquanto oito pacientes foram persistentemente positivos;
- Anticorpos IgE não foram detectados em nenhum paciente.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

- A grande maioria dos EAs observados são sintomas tipicamente observados em pacientes com doença de Fabry e que foram considerados não relacionados ao medicamento em estudo;
- 8 dos 14 pacientes no grupo alfacalsidase apresentaram reações de infusão consideradas leves;
- Nenhum paciente desenvolveu anticorpo IgE, IgA ou IgG para alfacalsidase.

Limitações	<ul style="list-style-type: none"> • Pequeno tamanho amostral. 	<ul style="list-style-type: none"> • Desenho aberto; • Pequeno tamanho amostral. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pequeno tamanho amostral, especialmente entre pacientes com comprometimento grave da função renal; • Desenho aberto; • Ausência de comparador.
Nível de evidência/ Grau de recomendação	1B/A	2B/B	2B/B

Gb3: globotriaosilceramida; QST: teste sensorial quantitativo; BPI: *Brief Pain Inventory*; EAs: eventos adversos; DP: desvio padrão; QV: qualidade de vida; TST: teste termorregulatório de suor; TRE: terapia de reposição enzimática; QSART: teste quantitativo sudomotor axonal reflexo.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Tabela 14. Estudos incluídos para a análise (adultos- continuação).

Autor, data	Hughes 2008 (42)	West 2009 (59)	Hajioff 2003 (60)
País onde estudo foi realizado	Inglaterra.	Multicêntrico.	Inglaterra.
Desenho	Ensaio clínico randomizado, duplo- cego (6 meses) Extensão aberta (2 anos).	Análise agrupada de três ECR com extensão aberta.	Ensaio clínico randomizado (6 meses), seguido de uma fase aberta de 24 meses.
População	15 pacientes homens adultos hemizigotos com doença de Anderson-Fabry.	Pacientes homens adultos com doença de Fabry (n=121).	Homens adultos hemizigotos (n=15) com doença de Fabry.
Intervenção e comparadores	Alfagalsidase (n=7) <i>versus</i> placebo (n=8).	Alfagalsidase <i>versus</i> placebo.	Alfagalsidase (n=7) <i>versus</i> placebo (n=8).
Desfechos	Nível de Gb3 no miocárdio, massa do ventrículo esquerdo e segurança.	Função renal.	Segurança e eficácia (perda auditiva).
Resultados	<p><u>Concentração de Gb3 no miocárdio, plasma e sedimento urinário:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Durante os 6 meses de estudo, observou-se um aumento médio dos níveis de Gb3 no miocárdio de aproximadamente 10% no grupo placebo comparado a uma redução média de aproximadamente 20% no grupo alfagalsidase; Observou-se uma redução média de 45% no grupo tratado com alfagalsidase, comparado a uma ausência de variação nos níveis de Gb3 plasmáticos no grupo placebo entre o <i>baseline</i> e seis meses ($p < 0,001$ <i>versus</i> placebo). Após o início do tratamento ativo na fase aberta, o grupo originalmente randomizado para o placebo demonstrou uma redução similar estatisticamente significativa nos níveis plasmáticos de Gb3 ($p < 0,001$ <i>versus baseline</i>); As reduções nos níveis plasmáticos foram mantidas ao longo de toda a fase de extensão aberta. Reduções nos níveis de Gb3 no sedimento urinário, quando comparado ao <i>baseline</i>, foram significativamente melhores em pacientes que receberam tratamento com 	<p><u>Função renal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A média da taxa de filtração glomerular no <i>baseline</i> medida antes do período de placebo foi de $88,9 \pm 32,5$ ml/min por $1,73\text{m}^2$ (mediana: 92,3 ml/min por $1,73\text{m}^2$; variação: 12,7 a 160 ml/min por $1,73\text{m}^2$; n=57); Após seis meses de tratamento com placebo, a média da taxa de filtração glomerular declinou para $85,0 \pm 37,6$ ml/min por $1,73\text{m}^2$ (mediana de 83,3 ml/min por $1,73\text{m}^2$; variação: 12,5 a 184,0 ml/min por $1,73\text{m}^2$), representando uma taxa de variação média anualizada de $-7,7 \pm 38$ ml/min por $1,73\text{m}^2/\text{ano}$ ($p = 0,014$); Antes do início do tratamento com alfagalsidase, a taxa de filtração glomerular variou de 25 a 184 ml/min por $1,73\text{m}^2$ (mediana de 87,4 ml/min por $1,73\text{m}^2$; n=93). A taxa de variação média da taxa de filtração glomerular para toda a população foi de $-4,8 \pm 10,6$ ml/min por $1,73\text{m}^2/\text{ano}$ ($p = 0,0003$, comparado com nenhuma variação; teste t; mediana: $-4,1$ ml/min por $1,73\text{m}^2/\text{ano}$); A avaliação com a retirada dos oito pacientes com hiperfiltração (n=85) levou a uma taxa de variação média da taxa de filtração glomerular de $-2,9 \pm 8,7$ ml/min por 	<p><u>Segurança:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamento com alfagalsidase foi bem tolerado; Um paciente desenvolveu febre e calafrios durante a infusão e foi necessário o uso de hidrocortisona 100 mg, via intravenosa para as próximas três infusões seguintes. <p><u>Perda auditiva:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 4 (27%) pacientes apresentavam perda auditiva sensorio-neural de alta frequência bilateral e 7 (47%) apresentavam perda unilateral; 2 (13%) apresentavam efusão do ouvido médio unilateral, com perdas condutoras persistindo além de 6 meses, e 3 (20%) apresentavam audição normal bilateral; Perdas de baixa frequência não apresentaram mudança significativa durante o estudo; A perda auditiva sensorio-neural de alta frequência piorou ao longo dos seis primeiros meses em ambos os grupos, com uma mediana de 4,3 dB (n=30 ouvidos; $p = 0,002$);

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

alfagalsidase quando comparado ao grupo placebo (p=0,047 versus placebo).

- Após o *crossover* para o tratamento ativo, o grupo originalmente randomizado para o placebo demonstrou uma redução média de 52% nos níveis de Gb3 no sedimento urinário na semana 51 (p=0,081 versus placebo).

Massa do ventrículo esquerdo:

- Observou uma redução média de 11,5 g na massa do ventrículo esquerdo no grupo alfagalsidase, enquanto foi observado um aumento de 21,8 g no grupo placebo (p=0,041);
- Após 2 anos de tratamento, a média da massa do ventrículo esquerdo não apresentou variação significativa. Resultados significativos foram observados para reduções na parede posterior do ventrículo esquerdo e espessura septal em 1,5 e 2 anos quando comparado ao *baseline* (p=0,01 para ambos);
- Para os pacientes que continuaram com o tratamento subsequente, após 4 anos, 7 apresentaram reduções na massa do ventrículo esquerdo enquanto 4 apresentaram aumento quando comparado ao *baseline*.

Segurança:

- As infusões foram bem toleradas;
- Anticorpos IgG para alfagalsidase foram detectados em três pacientes em um ou mais períodos de tempo;
- Apenas um paciente apresentou reação relacionada a infusão durante as 131 semanas do estudo e foi tratado com hidrocortisona e anti-histamínicos.

1,73 m²/ano (p=0,002 comparado com nenhuma variação);

- Em 36 pacientes que começaram e terminaram o período de placebo com a taxa de filtração glomerular < 135 ml/min por 1,73 m², esta apresentou uma média no *baseline* de 84,8 ± 28,7 ml/min por 1,73 m² e um declínio médio de -10,5 ± 27,5 ml/min por 1,73 m²/ano durante o período de seis meses. Para os 12 meses de terapia com alfagalsidase, a taxa de declínio foi de -0,10 ± 12,88 ml/min por 1,73 m²/ano (p=0,097);
- O tratamento com alfagalsidase não alterou a proteinúria em um ou dois anos de tratamento. Após um ano de tratamento com alfagalsidase, a média da excreção de proteína na urina foi de 0,970 ± 1,520 g/d, e após dois anos de tratamento a média foi de 0,970 ± 1,140 g/d.

- Em 10 pacientes, após seis meses de TRE, a perda auditiva de alta frequência melhorou acima do *baseline* com uma mediana de 2,1 dB em 18 meses (p=0,02) e em 4,9 dB em 30 meses (p=0,004).

Limitações

- Pequeno tamanho amostral;
- Não foi descrito o método de randomização.

- Avaliação de apenas um desfecho clínico;
- Alto número de pacientes com função renal normal no *baseline*;
- Ausência de uma análise estatística robusta devido ao número reduzido de pacientes.

- Pequeno tamanho amostral;
- Não foi descrito o método de randomização.

Nível de evidência/ Grau de recomendação

2B/B

2B/B

2B/B

Gb3: globotriaosilceramida; TRE: terapia de reposição enzimática; ECR: ensaio clínico randomizado.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Tabela 15. Estudos incluídos para a análise (adultos- continuação).

Autor, data	Whybra 2009 (61)	Baehner 2003 (62)
País onde estudo foi realizado	Alemanha.	Alemanha.
Desenho	Estudo aberto, prospectivo e de centro único.	Ensaio clínico aberto e de centro único.
População	Pacientes mulheres adultas (n=36) com diagnóstico de doença de Fabry.	Pacientes mulheres (n=15) a partir de 18 anos com doença de Fabry confirmada
Intervenção e comparadores	Alfagalsidase	Alfagalsidase.
Desfechos	Níveis de Gb3 plasmático e urinário, BPI, função renal, função cardíaca e segurança.	Segurança e eficácia (Gb3 na urina, Gb3 no plasma, massa do ventrículo esquerdo, qualidade de vida e <i>clearance</i> de creatinina).
Resultados	<p>BPI:</p> <ul style="list-style-type: none"> BPI “<i>pain at its worst</i>” foi reduzido de $4,6 \pm 2,9$ no <i>baseline</i> para $3,3 \pm 2,9$ após 12 meses de tratamento ($p=0,001$) e permaneceu reduzido ao longo dos quatro anos de tratamento. <p>Função cardíaca:</p> <ul style="list-style-type: none"> Observaram-se reduções significativas na hipertrofia ventricular esquerda após 12 meses de tratamento com alfagalsidase ($89,4 \pm 29,3$ g/m² no <i>baseline</i> para $66,5 \pm 29,3$ g/m² [$p<0,001$]); Após 12 meses de tratamento com alfagalsidase, a média do escore NYHA apresentou melhora significativa e sustentada; Após quatro anos de tratamento com alfagalsidase, nenhuma paciente progrediu para um estágio mais grave da insuficiência cardíaca. <p>Função renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nas 36 pacientes que completaram os quatro anos de estudo, a média global da taxa de filtração glomerular estimada foi de $91,0 \pm 31,2$ ml/minuto/1,73m² no <i>baseline</i> e $91,0 \pm 25,6$ ml/minuto/1,73m² após quatro anos de alfagalsidase; <ul style="list-style-type: none"> > 90% das mulheres apresentaram estabilidade ou melhora na função renal; A média da excreção de proteína na urina que era de 377 ± 546 mg/24h no <i>baseline</i> caiu para 263 ± 167 mg/24h após quatro anos. <p>Concentração de Gb3 no plasma e urina:</p>	<p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alfagalsidase foi bem tolerada; <ul style="list-style-type: none"> Não houve nenhum EA aparente relacionado ao uso de alfagalsidase; Nenhuma paciente apresentou reação a infusão ou desenvolvimento de anticorpos anti-alfagalsidase; Uma paciente com fibrilação atrial faleceu devido a complicações tromboembólicas após cirurgia. <p>Variações na concentração de Gb3 na urina e plasma:</p> <ul style="list-style-type: none"> Média de sedimento Gb3 na urina diminuiu progressivamente nas semanas 13, 27 e 41, com uma redução significativa para a semana 13 quando comparado ao <i>baseline</i> ($p=0,03$). <ul style="list-style-type: none"> Houve redução do Gb3 plasmático; Varição em relação ao <i>baseline</i> ($p=0,029$) e a porcentagem de variação a partir do <i>baseline</i> ($p<0,001$) na semana 13 foi estatisticamente significativa; As medidas das concentrações de Gb3 no plasma na semana 27 também apresentaram uma diminuição em relação ao <i>baseline</i>. <p>Parâmetros ecocardiográficos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Houve uma redução progressiva e estatisticamente significativa da massa do ventrículo esquerdo na semana 27.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

- Após dois anos de tratamento com alfafalsidase, a média de Gb3 plasmático diminuiu para $1,53 \pm 0,51$ ($p=0,005$), e em quatro anos, para $1,31 \pm 0,47$ ($p<0,001$);
- Ao final do estudo, apenas 11 pacientes apresentavam Gb3 plasmático que permaneceu acima no limite superior normal e nenhuma apresentava níveis >2 vezes o limite superior normal;
- Após um ano de tratamento com alfafalsidase, a média do escore de Gb3 na urina foi significativamente reduzido para $1,29 \pm 0,52$ ($p<0,001$) e apenas 10 pacientes permaneceram acima do limite superior normal;
- Após quatro anos de tratamento, apenas uma paciente apresentava níveis de Gb3 na urina acima do limite superior normal.

Segurança:

- A alfafalsidase foi bem tolerada;
 - Uma mulher apresentou reação devido a infusão;
 - Nenhum anticorpo anti-alfafalsidase foi detectado;
- Cinco mulheres apresentaram acidente vascular encefálico, e uma apresentou com um ano da descontinuação do tratamento. Todas apresentavam histórico de acidente vascular encefálico antes do início do tratamento com alfafalsidase.

- A média da duração QRS apresentou redução progressiva do *baseline* para a semana 41, com resultados significativos para a semana 27 ($p=0,007$).

Qualidade de vida:

- De modo geral, a média dos escores aumentaram ao longo do período de estudo, e na semana 27 as melhoras na qualidade de vida foram estatisticamente significativas para o componente de funcionamento físico e para as escalas individuais de funcionamento físico, limitações de desempenho consequentes a problemas físicos e percepção geral da saúde.

Função renal:

- O *clearance* de creatinina permaneceu estável ao longo do estudo. A média dos valores de *clearance* de creatinina variou entre 65 a 73 ml/min por $1,73m^2$.

Limitações	<ul style="list-style-type: none"> • Por ser um estudo de centro único, a população pode não representar toda a população feminina; 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo aberto;
	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de um grupo controle; • A utilização de tratamento concomitantes, como por exemplo estatinas, podem ter contribuído para os benefícios observados. 	<ul style="list-style-type: none"> • Braço único.

**Nível de evidência/
Grau de
recomendação**

2B/B

2B/B

Gb3: globotriaosilceramida; EAs: eventos adversos; BPI: *Brief Pain Inventory*; NYHA: *New York Heart Association*.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Tabela 16. Estudos incluídos para a análise (ambos).

Autor, data	Hajioff 2003 (65)	Palla 2007 (64)	Goker Alpan 2015 (63)
País onde estudo foi realizado	Inglaterra.	Suíça.	Estados Unidos.
Desenho	Ensaio clínico randomizado (6 meses), seguido de uma fase aberta de 36 meses.	Estudo clínico.	Protocolo de tratamento multicêntrico e aberto.
População	15 pacientes homens e 10 pacientes adicionais (oito homens e duas mulheres).	Pacientes (n=47; sendo 25 homens com idade entre 18 e 60 anos e 22 mulheres, com idade entre 17 e 74 anos) com doença de Fabry.	29 pacientes virgens de tratamento com TRE (<i>naïve</i>)*.
Intervenção e comparadores	Alfagalsidase (n=7) <i>versus</i> placebo (n=8), seguido de TRE com alfagalsidase (n=25).	Alfagalsidase.	Alfagalsidase.
Desfechos	Perda de audição e segurança.	Funções auditiva e vestibular.	Dados de segurança, além de parâmetros renais e cardíacos, avaliados por meio da taxa de filtração glomerular, LVM/h e MFS.
Resultados	<p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idem Hajioff, 2003 (60). <p>Perda auditiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A mediana de idade dos 25 pacientes de 37 anos (variação: 16 a 56 anos); • Nove pacientes (36%) apresentavam perda auditiva sensorio-neural de alta frequência bilateral e 10 (40%) apresentavam perda unilateral (de 30 dB ou pior). Três (12%) pacientes apresentavam efusão do ouvido médio unilateral, com perdas condutoras persistindo além de seis meses, e apenas cinco pacientes (20%) apresentavam audição normal; • A perda auditiva sensorio-neural de alta frequência piorou ao longo dos seis primeiros meses em ambos os grupos, em uma mediana de 6,3 dB (n=38 ouvidos; p<0,0001; IC 95%: 3,75 a 7,50 dB). A maior piora no 	<p>Função vestibular:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quando avaliados pelo teste de impulsão da cabeça, 80% dos homens e 77% das mulheres apresentavam perda progressiva da função vestibular. Quando testados com irrigação calórica, 21% dos homens e 0% das mulheres apresentavam perda progressiva da função vestibular; • Após ≥ 18 meses de tratamento com alfagalsidase, a perda progressiva da função vestibular foi significativamente menor em relação ao baseline (p<0,01). <p>Função auditiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No <i>baseline</i>, 88% dos homens e 86% das mulheres apresentavam perda progressiva da audição; • Em todas as frequências testadas (variação: 0,5 – 6 kHz), a perda progressiva da audição foi significativamente maior (p<0,05) em idades mais 	<p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os EAs foram consistentes com o perfil de segurança já descrito para a alfagalsidase; • Dos 31% que apresentaram EAs reportados como graves ou com risco de vida, 11 (37,9%) eram pacientes <i>naïve</i>; • 3 pacientes descontinuaram o estudo devido a EAs, sendo dois pacientes do grupo <i>naïve</i>; • Dos 3 óbitos relatados, um pertencia ao grupo <i>naïve</i>. Contudo, nenhum óbito foi considerado relacionado ao tratamento; • Dois pacientes (7,1%) converteram para soropositivo (anti- alfagalsidase) durante o estudo, sem apresentar EAs relacionados à infusão. <p>Função renal e função/estrutura cardíaca:</p>

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

	<p>grupo de tratamento com alfacalsidase não foi significativamente diferente da piora no grupo placebo;</p> <ul style="list-style-type: none"> A perda auditiva de alta frequência (ouvidos individuais) melhorou acima do <i>baseline</i> com uma mediana de 1,5 dB em 18 meses (n=26; p=0,07; IC 95%: 0 a 4 dB), em 5,0 dB em 30 meses (n=24; p=0,006; IC 95%: 1,5 a 7,5 dB) e em 4,0 dB em 42 meses (n=20; p=0,01; IC 95%: 1,5 a 6,5 dB). 	<p>avançadas e em homens, com os déficits mais extensos em alta frequência;</p> <ul style="list-style-type: none"> A perda progressiva da audição permaneceu inalterada ao longo dos 60 meses (p>0,05). 	<ul style="list-style-type: none"> Não foram observadas mudanças significativas em relação ao <i>baseline</i> para LVM/h ou MFS; A taxa estimada de filtração glomerular permaneceu estável (variação média ± EP: -1,68 ±2,21). <p>Concentração de Gb3 no plasma e tecido:</p> <ul style="list-style-type: none"> Observou-se uma tendência a redução dos níveis de Gb3 no plasma entre os pacientes do sexo masculino; Para os níveis de Gb3 na urina normalizados pelos níveis de creatinina na urina, não foram observadas variações significativas; Para os níveis plasmáticos de lyso-Gb3 observou-se redução significativa em relação ao <i>baseline</i> entre os pacientes <i>naïve</i> do sexo masculino nos meses 12, 18 e 24. Um padrão similar foi observado para as pacientes <i>naïve</i> do sexo feminino nos meses 18 e 24.
Limitações	<ul style="list-style-type: none"> Pequeno tamanho amostral; Não foi descrito o método de randomização. 	<ul style="list-style-type: none"> Sem informações sobre randomização e cegamento; Pequeno tamanho amostral. 	<ul style="list-style-type: none"> Estudo aberto; Estudo desenvolvido para garantir a continuidade do tratamento de uma população variada, que inesperadamente ficou sem tratamento.
Nível de evidência/ Grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/B

Gb3: globotriaosilceramida; EAs: eventos adversos; LVM/h: massa ventricular esquerda indexada pela altura; MFS: *midwall fractional shortening*; EP: erro padrão; TRE: terapia de reposição enzimática; IC: intervalo de confiança; *O estudo inclui pacientes em *switch*, contudo os resultados não foram considerados para este dossiê.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

6.7 Resultados da busca realizada (econômico)

6.7.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 45 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 4 estudos para leitura na íntegra. Desses, um estudo foi selecionado e incluído nesta revisão (Tabela 17; Figura 7).

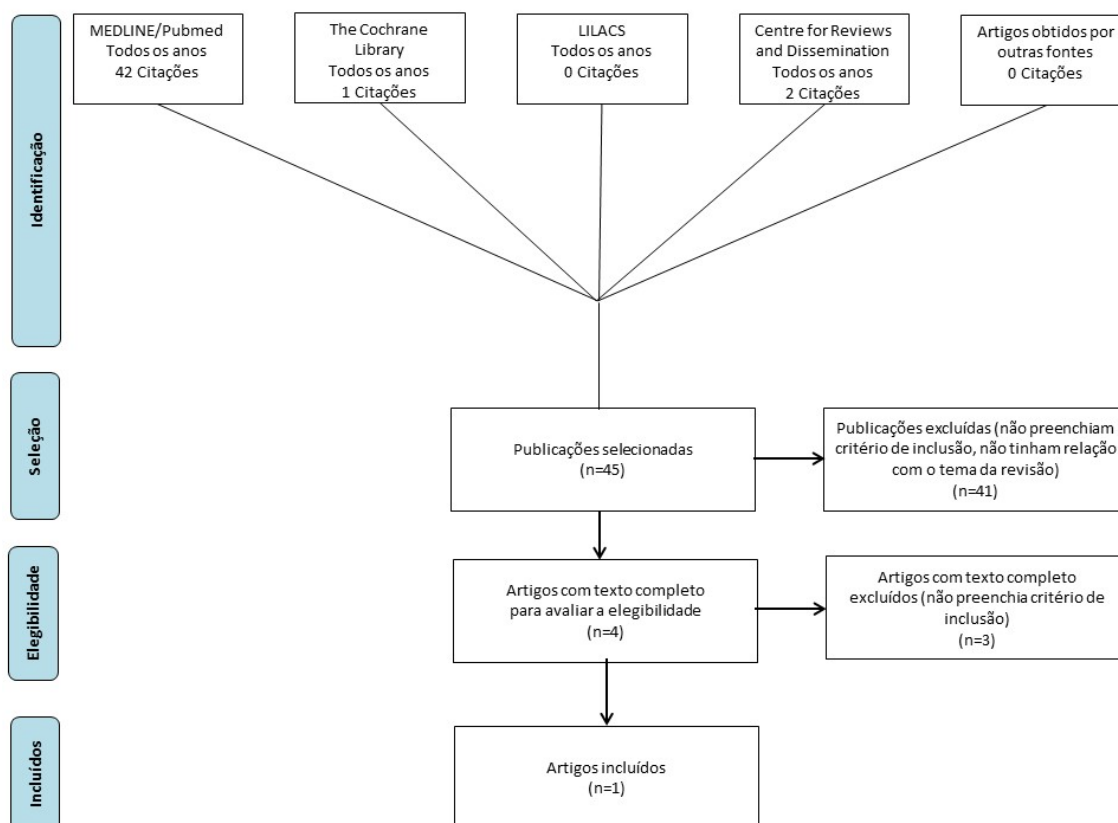


Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 17. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autor	Publicação	Ano
Guest (67)	<i>J Clin Invest</i>	2010

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

6.7.2 Descrição dos estudos selecionados

6.7.2.1 Guest 2010

Guest *et al.*, 2010 (67) realizaram um estudo com o objetivo de estimar as implicações em termos de recursos e o impacto orçamentário do manejo de pacientes adultos com doença de Fabry na Noruega, sob a perspectiva do sistema de saúde público norueguês.

Para isso, um modelo de decisão foi construído usando desfechos clínicos publicados e estimativas de utilização de recursos para pacientes a partir de 18 anos, recentemente diagnosticados com doença de Fabry. O modelo estimou que existem aproximadamente 60 pacientes adultos com doença de Fabry na Noruega, dos quais 23% são tratados com alfacalsidase, 30% betagalsidase e 47% não fazem TRE. Adicionalmente, estimou-se que há quatro novos pacientes por ano. Foram utilizados preços de 2008/2009 obtidos de dois centros para doença de Fabry em Oslo e Bergen.

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística para avaliar se os recursos de saúde poderiam ser melhor utilizados pelo *switch* do tratamento com alfacalsidase 0,2 mg/kg para betagalsidase 1,0 mg/kg e vice-versa.

O custo anual esperado para o manejo de 60 pacientes com doença de Fabry e quatro novos pacientes por ano na Noruega foi estimado em NOK 55,8 milhões (€ 6,7 milhões). Isso corresponde a 0,05% do impacto anual em saúde que corresponde a NOK 122,9 bilhões. Os custos com TRE foram de 89%. Os custos apenas para pacientes tratados com alfacalsidase podem ser observados na Tabela 18.

Tabela 18. Impacto orçamentário (preços em coroas norueguesas) para o manejo de pacientes com doença de Fabry a cada ano (1 coroa norueguesa corresponde a € 0,12). Guest, 2010. (67)

	Novos pacientes		Pacientes já existente	
	Sem TRE	Com alfacalsidase (0,2 mg/kg)	Sem TRE	Com alfacalsidase (0,2 mg/kg)
Visitas clínicas	37.240	36.629	304.724,00	185.626
Testes	280.142	206.201	1.960.756,00	1.097.348
TRE	-	664.368	-	20.152.496
Atendimento enfermagem	-	11.393	-	-
Atendimento médico de família	-	3.988,51	-	270.012,68
Descartáveis	-	246,84	-	18.018
Co-medicação	-	4.881,00	-	68.334
Total	317.382	927.707,35	2.265.480	21.791.834,68

TRE: terapia de reposição enzimática.

De acordo com as estimativas, 56% dos pacientes já existentes estavam em TRE com betagalsidase e 50% de todos os novos pacientes iniciaram a TRE com betagalsidase. A análise de sensibilidade estimou que, se todos os pacientes fossem submetidos a infusões domiciliares, a quantidade

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

de tempo que os pacientes gastam nas clínicas para receber a TRE poderia ser reduzida a zero, liberando assim recursos substanciais para o uso de pacientes sem doença de Fabry, embora haja apenas uma redução marginal nos custos anuais com o manejo desses pacientes. O impacto do *switch* de betagalsidase para alfavalsidase apresentou benefício marginal e dependente dos dois agentes serem clinicamente equivalentes.

O estudo concluiu que maximizar a proporção de adultos com doença de Fabry em tratamento domiciliar tem o potencial de liberar recursos para uso alternativo em pacientes que não possuem doença de Fabry e, dessa forma, melhorar a eficiência do sistema de saúde público da Noruega.

6.8 Outras evidências científicas

As evidências científicas encontradas durante a busca que incluíram outros desenhos de estudo, mas que avaliaram o uso de alfavalsidase no tratamento da doença de Fabry foram descritas separadamente nessa seção.

6.8.1 Giugliani 2016 – *Fabry Outcome Survey*

Giugliani *et al.*, 2016 (15) descreveram as principais contribuições para o entendimento e tratamento da doença de Fabry ao longo dos 15 primeiros anos do registro FOS.

As avaliações dos especialistas e os questionários utilizados pelos pacientes no FOS buscam refletir o envolvimento multissistêmico da doença de Fabry, além de serem projetados para capturar múltiplos aspectos da doença. Desfechos reportados pelos pacientes adultos utilizados no FOS incluem: BPI, *EuroQol 5-Dimensions questionnaire*, e o *general FOS questionnaire*. Adicionalmente, para as mulheres, é fornecido o *Female FOS questionnaire*, que busca identificar potenciais fatores preditivos precoces para a progressão da doença e gravidade nesse grupo. Saúde da criança e efeitos sociais são avaliados por meio do *FOS Paediatric Health and Pain Questionnaire* (FPHPQ), adaptado do BPI e do *general FOS questionnaire*, enquanto a qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada por meio do *KINDL questionnaire*.

Avaliações longitudinais dos dados do FOS demonstraram a efetividade e segurança de alfavalsidase 0,2 mg/kg a cada duas semanas em adultos e crianças, e seus efeitos benéficos nos escores de dor/qualidade de vida e sua efetividade para a nefropatia associada à doença de Fabry. Além disso, achados de uma análise retrospectiva de uma coorte FOS indicaram que o tratamento de cinco anos com alfavalsidase resultou em um início tardio da morbidade (risco estimado para evento composto de morbidade: ~16% [~26% em homens] em pacientes tratados com alfavalsidase *versus* ~45% para pacientes não tratados com TRE em 24 meses) e mortalidade (mediana de sobrevida estimada para homens: 77,5 *versus* 60 anos, respectivamente), quando comparado com uma coorte externa de pacientes não tratados.

Para as manifestações cardíacas, os dados indicaram que o tratamento com alfavalsidase pode melhorar e diminuir a progressão da redução das funções cardíacas. Em uma análise longitudinal de cinco anos do uso da alfavalsidase no FOS, observou-se que pacientes com hipertrofia ventricular esquerda no *baseline* (índice de LVM [LVMI] ≥ 48 g/m^{2.7}) apresentaram redução sustentada no LVMI de 71,4 para 64,1 g/m^{2.7} (p=0,0111) e um aumento significativo no MFS (como uma medida da função sistólica) de 14,3% para 16% (p=0,02) após três anos de tratamento. Do *baseline* aos cinco anos, 80,7% dos pacientes que receberam TRE com alfavalsidase apresentaram LVMI estáveis e 76,9% apresentaram MFS estável ou com melhora. LVMI e MFS estáveis também foram notados em pacientes tratados com alfavalsidase, porém sem hipertrofia ventricular esquerda no *baseline*, o que sugere que quando a TRE é iniciada antes do desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda, é improvável que os pacientes desenvolvam cardiomiopatia. Esses resultados foram corroborados por uma análise separada de cinco anos que comparou pacientes FOS com um coorte externa não tratada.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Ao longo de dois anos de TRE com alfafalsidase, observou-se uma redução significativa na pressão sanguínea sistólica e diastólica, acompanhada de uma estabilização da função renal. Em outra análise de 66 pacientes do FOS, as pressões sanguíneas sistólica e diastólica foram reduzidas após \geq cinco anos com TRE com alfafalsidase, de uma média (DP) de 131,9 (17,2) e 80,7 (12,1) mmHg para 123,3 (15,7) e 75,9 (11,4) mmHg, respectivamente.

Com relação à função renal, entre 366 pacientes FOS (241 em uso de TRE), progressão para falência renal necessitando de transplante renal ou diálise foi reportada em 17% dos homens e 1% das mulheres. Adicionalmente, dados da FOS forneceram evidências que suportam que TRE com alfafalsidase pode estabilizar ou reduzir o declínio progressivo na função renal tipicamente observado em pacientes com doença de Fabry não tratados, particularmente naqueles sem insuficiência renal grave antes do tratamento. Ao longo de três anos de uso de alfafalsidase, homens e mulheres apresentaram variações médias (DP) na taxa de filtração glomerular estimada de -2,7 (5,1) e -1,2 (3,3) mL/min/1,73 m²/ano, respectivamente, sem variações significativas para proteinúria. Para maiores períodos de tratamento (média [variação]: 7,4 [5,0 a 11,2] anos), as variações médias (IC 95%) em relação ao *baseline* foram de -2,2 (-2,8 a -1,7; $p < 0,01$ *versus baseline*) mL/min/1,73 m²/ano para homens e -0,7 (-1,4 a 0,0; $p = 0,05$ *versus baseline*) mL/min/1,73 m²/ano em mulheres. Uma análise referente ao FOS, realizada com pacientes que receberam TRE por cinco anos, indicou variações médias na taxa de filtração glomerular estimada para homens e mulheres de -3,2 e -0,9 mL/min/1,73 m²/ano, respectivamente. A análise retrospectiva que comparou dados de pacientes FOS tratados por cinco anos com alfafalsidase com dados publicados de uma coorte externa não tratada indicou que pacientes tratados apresentaram um declínio mais lento da função renal.

Entre pacientes FOS que foram submetidos ao transplante renal, aqueles que não receberam TRE com alfafalsidase apresentaram maior prejuízo renal grave e proteinúria quando comparados aos pacientes tratados. Após dois anos de TRE, observou-se redução da taxa de filtração glomerular estimada e a proteinúria permaneceu estável.

A TRE com alfafalsidase apresentou impacto favorável, com melhoras significativas de 12% a 32% nas medidas de qualidade de vida e dor, assim como reduções significativas na prevalência e gravidade da dor em avaliações após um, dois, três e cinco anos de terapia. Resultados semelhantes foram observados para sintomas gastrointestinais, com menor prevalência após um e dois anos de TRE com alfafalsidase. Além disso, entre crianças que não apresentavam dor abdominal antes do tratamento, este e novos sintomas não foram observados durante dois anos de TRE.

Por fim, conclui-se que os dados do estudo FOS representam uma importante fonte de informação não apenas relacionada à história natural da doença e efeitos terapêuticos da alfafalsidase, mas também para testar hipóteses e gerar ferramentas para diagnóstico e manejo da doença.

6.9 Considerações

Através de uma revisão sistemática da literatura, avaliou-se o uso de alfafalsidase no tratamento da doença de Fabry. Foram incluídos 17 artigos completos para a avaliação clínica, um estudo econômico e uma evidência clínica adicional.

De acordo com as evidências científicas avaliadas, a utilização da TRE com alfafalsidase em crianças acima de sete anos mostrou-se uma terapia bem tolerada em análises de até 6,5 anos, além de levar ao aumento do *clearance* de Gb3 e melhora da função autonômica (54-56).

Para homens adultos, especificamente, alfafalsidase também apresentou perfil de segurança favorável em análises de até 4,5 anos (58-61). Com relação à eficácia, alfafalsidase apresentou resultados clinicamente significativos em diferentes aspectos da doença de Fabry (redução do nível de dor neuropática incapacitante, melhora do pain-related quality of life, função cardíaca e renal) na comparação versus placebo (58-61). Alfafalsidase ainda levou à melhora em anormalidades relacionadas à sudorese e audição, e foi capaz de estabilizar a função renal em avaliações em longo prazo, inclusive de pacientes

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

com comprometimento renal avançado (59,60,62,63). Em mulheres adultas, a TRE com alfa-galactosidase foi eficaz e segura, incluindo análise de até quatro anos (64,65).

Com relação à qualidade metodológica desses achados, os principais estudos que avaliaram a alfa-galactosidase em crianças derivam de um estudo aberto de braço único. A ausência do braço controlado por placebo foi justificada pelo fato do estudo ter sido desenhado para avaliar principalmente a segurança. Já para pacientes adultos, foram localizados estudos randomizados, cegos e controlados por placebo (curto prazo). Análises em longo prazo incluíram estudos abertos e sem braço controle.

Outras limitações como pequeno tamanho amostral, ausência de medidas de desfecho específicas para doença de Fabry e curto período de acompanhamento também são observadas, contudo, se tratando de doenças raras, é importante ressaltar que estas limitações são inerentes à própria classe de doença. Adicionalmente, destaca-se que a doença de Fabry apresenta uma progressão heterogênea, o que torna ainda mais difícil a avaliação de coortes de pacientes em estágios similares da doença.

7 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

O uso de alfa-galactosidase (Replagal®) para o tratamento da doença de Fabry é recomendado e reembolsado nos seguintes países:

PAÍS	REEMBOLSO
ÁFRICA DO SUL	Total
ALEMANHA	Total
ARGENTINA	Total
AUSTRÁLIA	Total
ÁUSTRIA	Total
BÉLGICA	Total
CHILE	Total
COLÔMBIA	Total
COREIA DO SUL	70% reembolso; 30% co-pagamento
CROÁCIA	95% reembolso; 5% co-pagamento
EMIRADOS ÁRABES UNIDOS	Total
ESLOVÁQUIA	98% reembolso; 2% co-pagamento
ESLOVÊNIA	70% reembolso; 30% co-pagamento
ESPANHA	Total
FINLÂNDIA	Total
FRANÇA	Total
GRÉCIA	Total
HOLANDA	Total
IRLANDA	Total
ISRAEL	Total
ITÁLIA	Total
JAPÃO	70% reembolso; 30% co-pagamento
LIECHTENSTEIN	Total
MÉXICO	Total
OMÃ	Total
REINO UNIDO	Total
REPÚBLICA TCHECA	88% reembolso; 12% co-pagamento
RÚSSIA	Total
SUÉCIA	Total
SUIÇA	Total
TAIWAN	Total
TURQUIA	Total

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

8 PROPOSTA DE POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM ALFAGALSIDASE PARA DOENÇA DE FABRY NO BRASIL

Em recente revisão de evidências, a CONITEC, em fevereiro de 2018, concluiu sobre a efetividade da terapia de reposição enzimática (TRE) para o tratamento da doença de Fabry. Porém, devido às incertezas quanto ao início da terapia ou quanto ao subgrupo de pacientes que poderiam se beneficiar do tratamento, concluiu pela sua não incorporação ao Sistema Único de Saúde brasileiro: “A Comissão entendeu, pela análise da melhor evidência disponível, que ainda há bastante incerteza em relação aos benefícios trazidos pelos medicamentos na mudança da história natural da doença e aos critérios que seriam utilizados para indicar o tratamento, ou incluir indivíduos diagnosticados em tratamento para que possam usufruir do maior benefício da TRE, tais como, a melhor idade para início, o estágio da doença e as doses eficazes das enzimas (de ambas as formas) que seriam utilizadas” (43). Em decorrência dessa conclusão, este capítulo sugere critérios para o início do tratamento e para a seleção de pacientes para TRE com alfafalsidase com base em evidências de literatura e em recomendações internacionais (14,40), incluindo exemplos de países que disponibilizam a TRE no serviço público de saúde, como o Canadá e a Inglaterra.

8.1 Confirmação do Diagnóstico de doença de Fabry

O diagnóstico de doença de Fabry pode ser desafiador, uma vez que os sintomas renais, cardíacos ou cerebrovasculares apresentados pelos pacientes podem ser explicados por outras doenças. Outro cenário de dificuldades é o diagnóstico nas mulheres, nas quais a gravidade das manifestações varia desde um fenótipo assintomático até diferentes manifestações clínicas, dependendo da variante genética e do perfil de inativação aleatória do cromossomo X (68). Contribuindo para este cenário de incerteza, as análises genéticas nem sempre apresentam diagnóstico conclusivo, pois além de variantes patogênicas há variantes de significado incerto e potencialmente benignas.

Para avaliar a patogenicidade das mutações, recorre-se a consultas de bases de dados de casos previamente relatados e a publicações científicas (69,70). Assim, podem-se sugerir critérios para o diagnóstico de Fabry a partir da variante genética apresentada e da atividade enzimática (em homens), mas levando em conta características clínicas, bioquímicas e histológicas, segundo proposto pela diretriz europeia (23) e por *Van der Tol et al* (71).

As características clínicas são definidas como aquelas presentes quase que exclusivamente na doença de Fabry, como angioqueratomas, córnea verticilata ou dor neuropática. No critério familiar, considera-se a existência de um familiar com diagnóstico definitivo de doença de Fabry, portando a mesma variante genética. As características bioquímicas são definidas como níveis elevados de liso-Gb3 ou Gb3. No critério histológico, definem-se as alterações histológicas sugestivas de doença de Fabry como os depósitos lisossômicos em órgãos afetados como rins, coração e pele.

Assim, nos homens é necessária a presença de variante patogênica no gene GLA, combinada com a redução da atividade da enzima α -galactosidase A (menor que 5%), associada a uma característica clínica, bioquímica, familiar ou histológica.

Nas mulheres é utilizado o mesmo critério, sendo dispensada a redução na atividade de α -galactosidase A, uma vez que estas estão usualmente normais nas heterozigotas (Tabela 19). O critério familiar é o mais duvidoso nas mulheres, devido à inativação aleatória do cromossomo X, o que significa que uma mulher com uma variante genética e um membro da família afetado não necessariamente desenvolverá os sinais e sintomas da doença de Fabry (71).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Persistindo a dúvida sobre o diagnóstico em homens ou mulheres, é recomendada a comprovação histológica dos depósitos nos órgãos-alvo, preferencialmente por microscopia eletrônica e com análise por patologista experiente (72).

A proposta a seguir, que considera os mais recentes consensos de especialistas e sintetiza o que vem sendo publicado na literatura (23,40,68,72,73), permite a confirmação diagnóstica da doença de Fabry, complementando-se o diagnóstico genético com as manifestações fenotípicas.

Pacientes com variantes patogênicas, níveis muito baixos de atividade enzimática (quando homens) e quadro clínico típico podem ser classificados com a forma clássica da doença (71).

Devido ao grau de incerteza, é preferível não incorporar a análise da patogenicidade de forma rotineira, mas mantê-la em casos de exceção, a ser considerada em análise conjunta com um grupo de especialistas em doença de Fabry, que preferencialmente inclua um geneticista.

Tabela 19. Critérios para Confirmação do Diagnóstico de Doença de Fabry

Diagnóstico Confirmado de doença de Fabry			
Homens		Mulheres	
Presença de variante genética no gene GLA#		Presença de variante genética no gene GLA	
+			
Deficiência de α-galactosidase A* (\leq 5% do limite inferior de referência)		A medida da atividade de α-galactosidase A não é informativa	
+			
A ou B ou C ou D			
A (Clínico)	B (Bioquímico)	C (Familiar)	D (histológico)
Presença de um ou mais, considerando: Dor neuropática; córnea verticilata; angioqueratoma	Aumento de liso-Gb3 ou Gb3&	Membro da família portando mesma variante que tenha diagnóstico confirmado de Fabry	Presença de alterações histológicas sugestivas de depósitos lisossômicos em órgãos-alvo (rins, pele, coração)

Exceção são os homens com mutação considerada patogênica (classe I), com atividade de enzima α -galactosidase A < 5%, porém sem os demais critérios (A/B/C/D). Estes casos devem ter a decisão embasada em um grupo de especialistas em doença de Fabry.

* A medida da atividade enzimática em amostras de sangue seco colhidas em papel filtro deve ser considerada como método de triagem, sendo recomendada para diagnóstico confirmatório a medição da atividade em leucócitos obtidos de sangue periférico; quando não for possível a medida em leucócitos, medidas em sangue em papel filtro e/ou plasma devem ser repetidas e interpretadas cuidadosamente em conjunto com os demais resultados.

& Liso-Gb3 pode ser medido no plasma (preferencialmente) ou sangue seco em papel filtro; Gb3 pode ser avaliado na urina ou no plasma; ambas as medidas devem ser interpretadas de acordo com os valores de referência do laboratório que fez a análise para o respectivo material;

Definições:

- Dor neuropática: dor na palma das mãos e planta dos pés começando antes dos 18 anos de idade ou que aumentam com os extremos de temperatura (frio e calor), devendo ser sido excluídas outras causas de dor neuropática.
- Angioqueratoma: é considerada quando encontra-se em agrupamentos em regiões características como lábios, umbigo, região genital e região dorsal inferior, devendo ter sido afastadas outras causas de angioqueratomas.
- Córnea verticilata: é considerada na avaliação por lâmpada de fenda, devendo ter sido excluídas causa medicamentosas como o uso de amiodarona e cloroquina.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

8.2 Indicações de Início de Terapia

As evidências atuais ainda não sustentam a indicação para o início da TRE em pacientes assintomáticos para a prevenção das manifestações clínicas. Assim, recomenda-se o início da terapia após o aparecimento de alguma manifestação clínica claramente relacionada à doença, com o intuito de prevenir a sua progressão (40). Mais recentemente, tem sido proposto que a indicação da terapia antes da ocorrência de sintomas possa ser considerada em pacientes portadores masculinos com fenótipo clássico da doença de Fabry (Classe I), especialmente quando há familiares com essa mutação com curso clínico já conhecido. É recomendada, entretanto, avaliação de um grupo de especialistas para esta indicação (69).

Sumário de Evidências

Para a indicação de terapia, serão utilizadas as classes de evidências sumarizadas na Tabela 20 abaixo, que se dividem em classe I (recomendável), classe II (potencialmente recomendável) e classe III (não recomendável) (73). O julgamento das evidências foi realizado com base na análise de estudos de coorte, estudos prospectivos randomizados e diretrizes de tratamento.

Tabela 20 . Classes de evidências (73)

Classe	Descrição	Recomendação
Classe I	Evidência e/ou concordância geral de que um determinado tratamento é benéfico, útil e eficaz	Tratamento é recomendado / indicado
Classe II	Evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre a utilidade/eficácia do tratamento ou procedimento	
Classe II A	O peso da evidência/opinião é a favor da utilidade/eficácia	Tratamento deve ser considerado
Classe II B	Utilidade/eficácia é menos estabelecida pela evidência	Tratamento pode ser considerado
Classe III	Prova ou concordância geral de que o tratamento ou procedimento dado não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial	Tratamento não é recomendado

8.2.1 Indicações Renais

As manifestações renais são decorrentes do acúmulo de Gb3, principalmente nas células podocitárias, levando à albuminúria e posteriormente à proteinúria. Com a progressão do acúmulo de Gb3 ocorre esclerose glomerular devido à perda de podócitos, levando à alteração do ritmo de filtração glomerular e progressão para doença renal crônica, caracterizando nefropatia associada à doença de Fabry (68,74).

A diretriz canadense sugere o tratamento em pacientes com disfunção renal e/ou proteinúria maior que 500mg/24hs ou com achados histopatológicos em homens como critérios maiores (40). A diretriz europeia para pacientes masculinos recomenda o início da terapia na presença de albuminúria, proteinúria ou disfunção renal estágio 1 e 2 (eGFR 60-90mL/min - Classe I), e em pacientes com disfunção renal 3a (eGFR 45-60mL/min – Classe IIB) (23). Esse tratamento deve ser indicado sempre que uma tentativa de controle da proteinúria com protetores renais, como inibidores da enzima de conversão da angiotensina II (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), por pelo menos 6 meses, não for bem sucedida. O tratamento também estaria indicado na presença de doença renal crônica leve a moderada,

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

evitando-se o tratamento em casos avançados de doença renal. O tratamento em casos de doença renal crônica estágio 5 em diálise ou transplante pode melhorar as manifestações da doença de Fabry em outros órgãos e sistemas, como coração e o sistema nervoso central. Como exceção pode-se considerar a indicação de tratamento em homens maiores de 16 anos com fenótipo clássico da doença de Fabry mesmo na ausência de sintomas (75) (Tabela 21).

8.2.1.1 Exames de avaliação

Recomendam-se avaliações das alterações renais pela medida da albuminúria e da proteinúria, em amostra isolada de urina (corrigida pela creatinina urinária) ou em urina de 24 horas. Recomenda-se a estimativa da filtração glomerular pela fórmula do CK-EPI (76) ou sua avaliação por coleta de 24hs (68).

A biópsia renal tem um papel no diagnóstico, em especial nos casos nos quais não há manifestações clínicas ou bioquímicas. Como as alterações histológicas surgem antes do aparecimento de albuminúria ou podocitúria, a biópsia renal pode estar indicada em casos duvidosos (68,71).

8.2.1.2 Terapia Adjunta

Recomenda-se, na presença de doença renal, seguir as diretrizes para tratamento de doença renal crônica, com o manejo das condições associadas, como hipertensão arterial sistêmica (77). Na presença de proteinúria recomenda-se o uso de IECA ou BRA. Existe evidência de que o uso concomitante de IECA com a TRE leva à redução da proteinúria na nefropatia de Fabry (78) sendo o alvo da terapia a normalização da proteinúria ou valores inferiores a 0,5g/24hs (79). Assim recomenda-se como alvo uma albuminúria menor que 300mg/g e uma proteinúria menor que 0,5g/24 h.

Tabela 21. Indicação de início de terapia de reposição enzimática a partir de manifestações renais.

Indicações para o tratamento a partir de manifestações renais

Diagnóstico Confirmado de Fabry	
+	
Homens	Mulheres
Albuminúria*(Classe I)	Albuminúria*(Classe IIA)
Proteinúria* (Classe I)	Proteinúria* (Classe IIA)
Insuficiência Renal	Insuficiência Renal
(eGFR 60-90) + (Classe I)	(eGFR 60-90) + (Classe IIA)
Insuficiência Renal	Insuficiência Renal
(eGFR 45-60) + (Classe IIB)	(eGFR 45-60) + (Classe IIB)

* na ausência de outras possíveis causas de microalbuminúria ou proteinúria, e após fracasso na tentativa de controle com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA)
+ estimativa pela fórmula de CK-EPI ou clearance medido em 2 diferentes ocasiões

8.2.2 Indicações Cardíacas

São manifestações cardíacas as alterações de condução (ritmo cardíaco) e a miocardiopatia. As alterações do ritmo cardíaco são caracterizadas por intervalo PR curto, bloqueio átrio-ventricular, bradicardia (incompetência cronotrópica), fibrilação atrial e taquicardia ventricular. A miocardiopatia na doença de Fabry se caracteriza por um aumento no índice da massa ventricular esquerda, com hipertrofia do ventrículo esquerdo. Esta hipertrofia é geralmente assimétrica, sendo mais pronunciada nas paredes

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

infero-postero-lateral, podendo ocorrer fibrose. O aumento da espessura do septo inter-ventricular é outra característica encontrada (68,72).

A diretriz canadense recomenda o início da terapia em pacientes com espessura do septo inter-ventricular esquerdo maior que 12 milímetros em homens e que 11 milímetros em mulheres. Também é recomendado o início na presença de índice de massa ventricular esquerda maior que 20% da normalidade para a idade, ou com aumento maior que 5g/m²/ano em 12 meses. Alterações do ritmo cardíaco, como bloqueio átrio-ventricular, intervalo PR curto e bloqueio de ramo esquerdo, também são indicativos para terapia (40). É importante avaliar se as alterações em questão não são decorrentes de hipertensão arterial sistêmica, causa frequente de hipertrofia do ventrículo esquerdo (40).

Na persistência de dúvidas, uma ressonância magnética cardíaca pode ajudar na diferenciação da etiologia das alterações cardíacas. A ressonância magnética pode avaliar a presença de fibrose em região basal infra- lateral, avaliada com gadolínio, ou a redução dos tempos de T1 nativo que não requer infusão de contraste. Observa-se a redução dos tempos de T1 nativo na doença de Fabry, atribuída aos depósitos de Gb3 no miocárdio (80,81).

Na diretriz europeia é indicado tratamento quando há aumento da espessura do septo inter-ventricular (superior a 12 milímetros) e alterações de ritmo cardíaco (23).

8.2.2.1 Exames de avaliação

É recomendada a avaliação da massa ventricular esquerda e espessura do septo por ecocardiograma e, apenas em casos de dúvida, por ressonância magnética cardíaca. A ressonância pode oferecer informações adicionais como mapa de T1 (80,81). As alterações de ritmo podem ser avaliadas por Holter de 24hs (68). A biópsia do miocárdio pode estar indicada nos casos duvidosos em que os exames de imagem deixam dúvidas sobre a etiologia (72,82).

8.2.2.2 Terapia Adjunta

O tratamento dos pacientes portadores de hipertrofia ventricular esquerda deve seguir o manejo recomendado e utilizar IECA ou BRA (83), e o tratamento dos portadores de arritmias deve seguir os consensos da Sociedade de Cardiologia (84), devendo-se evitar o uso de amiodarona, por ser uma medicação que interfere com a atividade da enzima α -galactosidase A. Deve-se também ter cautela em relação aos beta-bloqueadores, devido ao maior risco de bradicardia e incompetência cronotrópica no paciente de Fabry (68).

Tabela 22. Indicação de início de terapia de reposição enzimática a partir de manifestações cardíacas

Indicações para o tratamento a partir de manifestações cardíacas	
Diagnóstico Confirmado de Fabry	
+	
Homens	Mulheres
Septo inter-ventricular > 12mm (classe I) *	Septo inter-ventricular > 11mm (classe I) *
Índice de massa ventricular esquerda > 20% referênci (classe I) *	Índice de massa ventricular esquerda > 20% referênci (classe I) *
Distúrbios de ritmo (classe I) +	Distúrbios de ritmo (classe I) +

* na ausência de fibrose ou presença de fibrose leve. Deve-se descartar hipertensão como causa das alterações. São alterações sugestivas: Hipertrofia do ventrículo esquerdo assimétrica, presença de fibrose em região septal, redução do tempo de T1 nativo na ressonância do miocárdio

+ PR curto; bloqueio átrio-ventricular; arritmias atriais ou ventriculares; bradicardia sinusal (na ausência de drogas de efeito cronotrópico negativo).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

8.2.3 Indicações Neurológicas

Na doença de Fabry, as manifestações típicas no sistema nervoso central incluem: alterações inespecíficas da substância branca periventricular, acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico e acidente isquêmico transitório. O acidente vascular cerebral mais frequente é o isquêmico, que tem sua incidência aumentada nos pacientes com Fabry, comparados aos controles de mesma idade (85). Também são encontradas alterações vasculares de dolicoectasia do sistema vertebro-basilar e hipersinal no tálamo posterior (sinal de pulvinar) (68,86). O consenso europeu indica tratamento em casos de alterações inespecíficas da substância branca, presença de acidente vascular cerebral ou transitório (23) e perda auditiva corrigida para a idade. As alterações inespecíficas de substância branca podem ser confundidas com as alterações da esclerose múltipla. Entretanto, o acometimento mais frequente do corpo caloso na esclerose múltipla pode ser um achado adicional na diferenciação entre estas duas patologias, além dos achados clínicos (87). De forma semelhante, a diretriz canadense indica tratamento em caso de acidente vascular cerebral avaliado por neurologista, ou confirmado por exame de imagem, e em casos de perda auditiva nos quais outras causas foram afastadas (40).

8.2.3.1 Exames de avaliação

O exame de tomografia axial computadorizada é indicado nos casos de suspeita de acidente vascular cerebral. Nos casos de suspeita de acidente vascular ou transitório, este exame deve ser solicitado de acordo com os protocolos de manejo do acidente vascular (88). Recomenda-se realizar, se disponível, um exame de ressonância magnética cerebral. Esse exame deve incluir avaliação do sinal de T1 e T2 com recuperação de inversão de atenuação de fluidos (FLAIR). Se disponível, o exame de angioressonância é mais indicado, pois permite avaliar o sistema vascular e as dolicoectasias de Fabry (75). Quando a indicação para avaliação são as alterações inespecíficas da substância branca, um exame de ressonância magnética cerebral deve ser solicitado.

8.2.3.2 Terapia Adjunta

Os pacientes com quadro de acidente vascular cerebral (AVC) devem ter os fatores de risco tradicionais tratados, como hipertensão, diabetes e dislipidemia. O uso como prevenção secundária de aspirina e clopidogrel é recomendado para minimizar os riscos e prevenir novos casos de AVC, em linha com as diretrizes de manejo para a população geral (89). Entretanto, o uso dos anti-agregantes plaquetários na prevenção primária é mais controverso e não há consenso. O uso de varfarina ou outros anticoagulantes pode ser considerado na presença de fibrilação atrial (89).

Tabela 23. Indicação de início de terapia de reposição enzimática por manifestações no sistema nervoso central

Indicações para o tratamento por manifestações no SNC
Diagnóstico Confirmado de Fabry
+
Homens ou Mulheres
Lesões inespecíficas substância Branca* (Classe IIB)
Acidente isquêmico transitório* (Classe IIA)
Acidente vascular cerebral* (Classe IIA)

* diferenciar outras causas como esclerose múltipla

+ avaliado por neurologista ou confirmado por exame de imagem

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

8.2.4 Indicações por Dor

A doença de Fabry leva ao acúmulo de Gb3 nas fibras mielínicas do sistema nervo periférico, causando degeneração axonal. Este fato leva à dor de característica neuropática, formalmente chamada de “acroparestesia”, bem como crises de dor e intolerância a extremos de temperatura (frio/calor). O acometimento das glândulas sudoríparas leva à redução da sudorese (hipohidrose) (68). A diretriz europeia indica tratamento nos casos de dor neuropática (classe IIA) e em casos de dor neuropática controlada com medicamentos com menor nível de evidência (classe IIB) (23). A diretriz canadense não considera a dor como indicação isolada para tratamento, exceto quando interfere nas atividades diárias e não é controlada com medicamentos (40). *Schiffmann et al* demonstraram melhora significativa da dor neuropática em estudo prospectivo randomizado no grupo tratado com alfa-galactosidase comparado a placebo (39).

Outras estratégias devem ser tentadas antes de indicar TRE, como evitar exposição a extremos de temperatura e a atividades físicas extenuantes, manejo de causas associadas como ansiedade, depressão e distúrbios do sono, estratégia farmacológica com analgésicos e uso de medicações para dor neuropática.

8.2.4.1 Exames de avaliação

A dor deve ser avaliada de forma objetiva através de questionários de avaliação de dor (90). Questionários específicos para avaliação de dor têm sido desenvolvidos para pacientes com Fabry (91). Podem-se utilizar exames eletrofisiológicos e testes clínicos, porém como a doença de Fabry afeta com mais frequência as fibras finas, os testes de condução nervosa podem estar normais (75). Testes de intolerância ao frio e calor e testes de sensibilidade vibratória podem ser utilizados para quantificar a disfunção autonômica nos pacientes com Fabry (92).

8.2.4.2 Terapia Adjunta

É importante tratar a dor com medicamentos, segundo as diretrizes de tratamento de dor, e acrescentar a recomendação de modificações no estilo de vida. As modificações do estilo de vida objetivam evitar fatores de estresse que possam desencadear crises de dor, tais como evitar extremos de temperatura e exercícios físicos extenuantes. Outras medidas são manter a hidratação e evitar exposição excessiva ao calor (75). As medicações indicadas para o manejo da dor de primeira linha são carbamazepina, gabapentina ou pregabalina (90). O uso de anti-inflamatórios não-hormonais (AINEs) e opioides também são descritos no manejo da dor (91), entretanto, devido ao risco de lesão renal e sangramento do trato gastrointestinal, os AINEs devem ser evitados.

Tabela 24 . Indicação de início de terapia de reposição enzimática por manifestações no sistema nervoso central

Indicações para o tratamento a partir de dor
Diagnóstico Confirmado de Fabry
+
Homens ou Mulheres
Dor neuropática (Classe IIB)
(Interfere nas atividades diárias e não controlada com medicamentos) *

* Outras estratégias devem ser tentadas antes de indicar TRE como: evitar exposição a extremos de temperatura e atividades físicas extenuantes; manejo de causas associadas como ansiedade, depressão e distúrbios do sono; estratégia farmacológica com analgésicos e medicações para dor neuropática.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

8.2.5 Indicação do Trato Gastrointestinal

Outros sistemas podem ser afetados na doença de Fabry, como o trato gastrointestinal, com a ocorrência de náuseas, vômitos e diarreia. Pode haver dor abdominal e dificuldade de ganho de peso em crianças (68). Estas alterações são inespecíficas e não se podem realizar recomendações de rotina para o tratamento, sendo estes casos considerados exceções.

A diretriz europeia indica tratamento para sintomas do trato gastrointestinal para crianças menores de 16 anos (Classe IIA) e em adultos (classe IIB), após afastar outras causas mais comuns para os sintomas gástricos (23). A diretriz canadense recomenda tratamento para os sintomas do trato gastrointestinal em pacientes com significativa manifestação clínica, sem controle com medicações após 6 meses, e associado à redução da qualidade de vida (40). (Tabela 25).

8.2.5.1 Exames de avaliação

A avaliação da intensidade dos sintomas deve ser feita por escalas específicas de avaliação de dor do trato gastrointestinal (93,94) que, apesar de não serem questionários específicos para a doença de Fabry, são úteis em dimensionar os sintomas. Exames radiológicos e endoscópicos podem ser solicitados quando há dúvida sobre a presença de outras patologias que possam cursar com sintomas semelhantes, a exemplo da doença inflamatória intestinal (75).

8.2.5.2 Terapia Adjunta

O uso de medicamentos para tratar a síndrome dispéptica (como bloqueadores H2) é útil, bem como de medicamentos para retardar o esvaziamento gástrico, como a metoclopramida. A diarreia e a dismotilidade podem ser tratadas com modificações na dieta, como o aumento na quantidade de fibras e a realização de refeições pequenas e em maior frequência (75).

Tabela 25 . Indicação de início de terapia de reposição enzimática a partir de manifestações gastrointestinais.

Indicações para o tratamento por manifestações gastrointestinais
Diagnóstico Confirmado de Fabry
+
Homens ou Mulheres
Sintomas do trato gastrointestinal (Classe IIB) (Interferem nas atividades diárias e não controlados com medicamentos) *

* Outras estratégias devem ser tentadas por pelo menos 6 meses antes de iniciar TRE por essa indicação.

8.3 Não Indicação de Terapia

Como recomendação geral, não está indicada TRE na presença de doença avançada. A diretriz europeia não recomenda início de terapia para pacientes com acometimento cardíaco, com fibrose avançada, quando esta é a indicação primária. *Weidemann et al*, em estudo prospectivo de 3 anos, demonstraram ausência de benefício cardíaco da TRE em pacientes portadores desta condição (95).

Também não está indicada TRE em função do acometimento renal, quando associado à doença renal em estágio avançado (estádio 5) sem possibilidade de transplante, e na presença de doença avançada quando a expectativa de vida seja inferior a um ano (23).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

A expectativa de vida limitada também representa uma contraindicação para início da terapia na diretriz canadense (40). Nesta diretriz também é considerada como contraindicação a presença de anticorpos de classe IgE contra agalsidase, pelo risco de reações anafiláticas (40).

Tabela 26. Critérios para não indicar terapia de reposição enzimática

Situações que contraindicam TRE para doença de Fabry
Homens ou Mulheres
Indicação primária cardíaca: presença de fibrose avançada (Classe I)
Indicação primária renal: Doença renal crônica estágio 5 (Classe IIA)
Doença avançada onde a expectativa de vida < 1 ano (Classe IIB)

8.4 Indicação de Descontinuação de Terapia de Reposição Enzimática

Como indicações de descontinuação de TRE há condições de má adesão (perdas de infusões e/ou seguimento superiores a 50%), reações graves às infusões que não respondem ao manejo, ou a pedido do paciente. Caso o paciente atinja as condições de não-indicação durante o tratamento, também recomenda-se considerar a descontinuação da terapia. Estas indicações são fibrose cardíaca grave, doença renal avançada (estádio 5) ou expectativa de vida inferior a um ano (23,40).

Também pode-se considerar a descontinuação da TRE caso o paciente evolua com fibrose cardíaca ou doença renal avançadas. Deve-se rever a TRE em pacientes sem reposta à dor ou à sintomas do trato gastrointestinal em um ano após o início da terapia, nas situações nas quais estas foram as indicações primárias.

Pacientes com expectativa de vida reduzida e importante comprometimento cognitivo devem também ter suas indicações de TRE revistas (Tabela 27).

Tabela 27. Critério para descontinuação da terapia de reposição enzimática

Descontinuação da Terapia de Reposição Enzimática na doença de Fabry
Homens ou Mulheres
Má adesão, com perda de 50% ou mais das infusões (Classe I)
Reações adversas graves à TRE* (Classe I)
Pedido do paciente (Classe I)
Indicação primária cardíaca: presença de fibrose avançada (Classe IIA)
Indicação primária renal: doença renal crônica estágio 5 (Classe IIA)
Indicação primária dor: ausência de resposta da dor em 1 ano (Classe IIA)
Indicação primária TGI: ausência de melhora em 1 ano (Classe IIA)
Doença avançada com expectativa de vida < 1 ano (Classe IIB)
Declínio cognitivo grave de qualquer causa (Classe IIB)

* Sem resposta às medidas profiláticas

8.5 Alvos da Terapia de Reposição Enzimática

Os alvos da TRE na doença de Fabry foram revisados por um conselho de especialistas em 2018 (75).

8.5.1 Coração

Os objetivos da terapia no miocárdio são impedir a progressão da massa ventricular e do septo, o que leva à hipertrofia do ventrículo esquerdo. A terapia pode retardar também a ocorrência de fibrose. Assim, tanto a hipertrofia quanto a fibrose são alvos a serem monitorados através de ecocardiograma e/ou

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

ressonância cardíaca. Prefere-se a ressonância cardíaca para monitoração sempre que possível, pela melhor reprodutibilidade e capacidade de avaliar a fibrose (80,81).

Para os distúrbios de ritmo, os alvos são impedir arritmias e suas consequências. Pode ser necessária a utilização de marca-passo, desfibrilador implantável ou uso de anticoagulação (71,78,99).

8.5.2 Rim

Para as manifestações renais, os alvos são o controle e possível reversão da albuminúria ou proteinúria. Também se objetiva a estabilidade da função renal, ou um declínio mais lento nos casos de alteração mais avançada (estimativa de filtração glomerular inferior a 60mL/min) (68,75,96). Com a progressão da nefropatia associada à doença de Fabry não é mais possível a reversão da disfunção renal, porém objetiva-se uma queda mais lenta do que seria esperado sem tratamento específico (97,98).

Observa-se uma progressão de 3mL/min/ano em pacientes em tratamento com eGFR menor que 60mL/min (99). Assim, considera-se que o tratamento reduzirá a perda anual da função renal para menos do que 3 mL/min/ano. Para pacientes com rápida progressão da doença renal, a redução será menor, na ordem de 5 mL/min por ano (75). Deve notar-se que alguns pacientes não atingem totalmente a meta terapêutica da função renal porque apresentam um nível mais avançado de dano tecidual quando a TRE é iniciada.

Os valores de proteinúria e a estimativa da filtração glomerular são parâmetros simples para avaliação, monitoramento e resposta na nefropatia nos pacientes com Fabry. Preconiza-se realizar a estimativa da filtração glomerular pela fórmula de CKD-EPI (76).

8.5.3 Sistema Nervoso Central

Para as manifestações do sistema nervoso central, os alvos são a redução da ocorrência de acidente vascular cerebral e acidente isquêmico transitório. Para as alterações de substância branca, objetiva-se a redução da progressão destas lesões avaliadas através de ressonância magnética do encéfalo (68,75,96).

8.5.4 Dor

Para as manifestações de dor, o objetivo é a redução de sua intensidade, preferencialmente avaliada por critérios objetivos como questionários de avaliação de dor, destacando-se o Questionário Breve para Avaliação da Dor (90).

8.5.5 Trato Gastrointestinal

Para as manifestações do trato gastrointestinal, o objetivo é a redução da intensidade da dor (68,75,96). A intensidade dos sintomas gastrointestinais é melhor avaliada por escalas específicas (93).

8.6 Sugestão de Diretrizes Terapêuticas para o Brasil

Primeiramente deve-se ter a confirmação do diagnóstico de doença de Fabry com base na análise genética e enzimática (em homens), combinada à avaliação do fenótipo no paciente e familiares que tenham a mutação. Após esta avaliação, deve-se definir se existe acometimento de órgão-alvo ou sistema-alvo (rim, coração, sistema nervoso central, sistema nervoso periférico ou trato gastrointestinal) que indique a necessidade do início da TRE. Deve-se considerar, nesta etapa, os níveis de evidência que são maiores para as indicações relacionadas ao coração/rim e menores para as relacionadas à dor/trato gastrointestinal.

Deve-se avaliar se existe contraindicação para a TRE. Na ausência de contraindicação, deve-se iniciar a TRE com alfa-galactosidase ou beta-galactosidase.

Devem ser definidos os alvos da TRE segundo o órgão que motivou a indicação, e apresentado um plano de reavaliação a cada 12 meses, com critérios para o eventual encerramento da TRE, visando determinar a manutenção ou a descontinuação do tratamento (75). Como exceção, podem-se considerar os pacientes masculinos com fenótipo clássico (variantes patogênicas – Classe I), que podem ter o diagnóstico e tratamento indicado antes da ocorrência de manifestações clínicas e/ou histológicas sujeitos, entretanto, à opinião de um conselho de especialistas (68).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

9 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

As análises econômicas em saúde são ferramentas eficientes utilizadas para a racionalização do uso de recursos em saúde. Foi elaborada uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do SUS, cujo objetivo é estimar a necessidade de comprometimento de recursos para viabilizar a incorporação da terapia de reposição enzimática (TRE) com alfa galactosidase para o tratamento da doença de Fabry ao SUS.

9.1 Contexto

A Portaria nº 199 do Ministério da Saúde, de janeiro de 2014, institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, estabelecendo como um de seus princípios a “incorporação e uso de tecnologias voltadas para a promoção, prevenção e cuidado integral na RAS, incluindo tratamento medicamentoso e fórmulas nutricionais quando indicados no âmbito do SUS, que devem ser resultados das recomendações formuladas por órgãos governamentais a partir do processo de avaliação e aprovação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)” (11).

Atualmente não existem opções disponíveis para o tratamento da doença de Fabry no SUS. Portanto, os pacientes que necessitam de TRE devem recorrer ao poder judiciário para aquisição do medicamento, o que pode acarretar em custos elevados ao sistema, pois não há espaço para negociação de preço entre o governo e a empresa fabricante.

A TRE é o único tratamento específico para doença de Fabry aprovado no Brasil, e deve ser realizada com a alfa ou betagalactosidase.

9.2 Objetivo

Neste contexto, essa análise tem por objetivo comparar um cenário de incorporação de alfa galactosidase ao cenário atual, no qual não há opções de tratamento para a doença no SUS.

9.3 População elegível

A doença de Fabry tem duas apresentações fenotípicas – fenótipo clássico e fenótipo tardio. Esta análise considera, em acordo com a recomendação europeia de tratamento da doença de Fabry, que apenas uma parcela dos pacientes indicados como diagnosticados seria elegível à TRE (pacientes com fenótipo clássico da doença de Fabry).

A determinação da população elegível ao tratamento baseou-se no número estimado de pacientes diagnosticados, indicado no Relatório de Recomendação nº 384 da CONITEC para os próximos 5 anos (43), e em critérios diagnósticos determinantes para população elegível (100) (Tabela 28).

Tabela 28. População elegível à TRE com alfa galactosidase

Ano	População com diagnóstico de doença de Fabry (43)	População diagnosticada sem fenótipo clássico de doença de Fabry (100)	População total elegível à TRE (com fenótipo clássico) (100)
2019	897	386	511
2020	919	395	524
2021	940	404	536

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Ano	População com diagnóstico de doença de Fabry (43)	População diagnosticada sem fenótipo clássico de doença de Fabry (100)	População total elegível à TRE (com fenótipo clássico) (100)
2022	962	414	548
2023	983	423	560

9.4 Market share

Para a avaliação do impacto orçamentário da incorporação de alfafalsidase como TRE para doença de Fabry ao SUS, foram projetados três cenários em comparação ao atual.

Como premissa inicial, considera-se o tratamento com alfafalsidase para a população total elegível à TRE (com fenótipo clássico) versus o não tratamento, conforme Tabela 29.

Tabela 29. Mercado de pacientes elegíveis à incorporação de alfafalsidase ao SUS

Tratamento	2019	2020	2021	2022	2023
Alfafalsidase	57%	57%	57%	57%	57%
Não tratar	43%	43%	43%	43%	43%

No primeiro cenário, assume-se a incorporação exclusiva de alfafalsidase ao SUS para todos os pacientes com diagnóstico confirmado e que tenham fenótipo clássico da doença de Fabry, em comparação ao cenário atual em que não há opções de tratamento para a doença no SUS. Desta forma, determinou-se apenas o custo incremental proporcionado pela incorporação do medicamento, sem que sejam considerados os custos relacionados às compras judiciais.

O mercado do primeiro cenário proposto está representado na Tabela 30.

Tabela 30. Cenário 1 de incorporação de alfafalsidase ao SUS – 100% dos pacientes elegíveis à TRE (com fenótipo clássico)

Tratamento	2019	2020	2021	2022	2023
Alfafalsidase	511	524	536	548	560
Não tratar	386	395	404	414	423

No segundo cenário, assume-se a incorporação exclusiva de alfafalsidase ao SUS para 80% dos pacientes com diagnóstico confirmado e que tenham fenótipo clássico da doença de Fabry, em comparação ao cenário atual em que não há opções de tratamento para a doença no SUS. Desta forma, determinou-se apenas o custo incremental proporcionado pela incorporação do medicamento, sem que sejam considerados os custos relacionados às compras judiciais. Este mercado está representado na Tabela 31.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Tabela 31. Cenário 2 de incorporação de alfafalsidase ao SUS – 80% dos pacientes elegíveis à TRE (com fenótipo clássico)

Tratamento	2019	2020	2021	2022	2023
Alfafalsidase	409	419	429	438	448
Não tratar	488	500	511	524	535

No terceiro cenário, assume-se a incorporação exclusiva de alfafalsidase ao SUS para 60% dos pacientes com diagnóstico confirmado e que tenham fenótipo clássico da doença de Fabry, em comparação ao cenário atual em que não há opções de tratamento para a doença no SUS. Desta forma, determinou-se apenas o custo incremental proporcionado pela incorporação do medicamento, sem que sejam considerados os custos relacionados às compras judiciais. Este mercado está representado na Tabela 32.

Tabela 32. Cenário 3 de incorporação de alfafalsidase ao SUS – 60% dos pacientes elegíveis à TRE (com fenótipo clássico)

Tratamento	2019	2020	2021	2022	2023
Alfafalsidase	307	314	322	329	336
Não tratar	590	605	618	633	647

9.5 Custos de tratamento

O custo de tratamento baseou-se exclusivamente nos custos de aquisição de alfafalsidase (tratamento ativo), conforme recomendação das diretrizes nacionais para elaboração de análises de impacto orçamentário (101). Desta forma, foi atribuído custo zero ao não tratamento.

O custo unitário de alfafalsidase (Replagal®) foi definido conforme proposta comercial da empresa fabricante, Shire Farmacêutica Brasil Ltda., agora parte do Grupo Takeda, e está condicionado ao volume estimado de vials (ampolas) para os pacientes elegíveis à TRE com alfafalsidase em cada cenário, conforme Tabela 33 abaixo:

Tabela 33. Custo unitário da TRE com alfafalsidase em cada cenário

Cenário	Medicamento	Volume estimado de vials	Custo unitário (ICMS 18%)
1	Alfafalsidase (Replagal®) 3,5 mg por frasco (1 mg/mL x 3,5 mL)	Entre 44.000 e 50.000	R\$ 3.802,22
2		Entre 32.000 e 38.000	R\$ 3.955,83
3		Entre 26.000 e 32.000	R\$ 4.034,94

O custo de tratamento foi definido conforme a posologia indicada em bula, assumindo a administração de alfafalsidase na dose de 0,2 mg/Kg de peso corporal em semanas alternadas, sendo cada frasco de 3,5 mg/3,5 mL suficiente para 17,5 Kg.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Como não existem informações sobre o peso médio dos pacientes com doença de Fabry no Brasil, optou-se por considerar duas dosagens, conforme Tabela 34.

Tabela 34. Dosagens de alfagalsidase consideradas para cálculo do impacto orçamentário

Dose	Peso médio do paciente (kg)	Frascos por aplicação	Frascos por ano
1	53 a 70	4	104
2	71 a 87,5	5	130

O custo anual de tratamento por paciente, para as doses 1 e 2 de alfagalsidase e para o não tratamento, nos Cenários 1, 2 e 3, são expostos nas Tabelas Tabela 35, Tabela 36 e Tabela 37 a seguir, desconsiderando-se o reaproveitamento de frascos.

Tabela 35. Custo anual de tratamento – Cenário 1

Medicamento	Custo unitário	Dose	Frascos por ano	Custo anual
Alfagalsidase (Replagal®)	R\$ 3.802,22	1	104	R\$ 395.430,88
Alfagalsidase (Replagal®)	R\$ 3.802,22	2	130	R\$ 494.288,60
Não tratar	-	-	-	R\$ 0,00

Tabela 36. Custo anual de tratamento – Cenário 2

Medicamento	Custo unitário	Dose	Frascos por ano	Custo anual
Alfagalsidase (Replagal®)	R\$ 3.955,83	1	104	R\$ 411.405,81
Alfagalsidase (Replagal®)	R\$ 3.955,83	2	130	R\$ 514.257,26
Não tratar	-	-	-	R\$ 0,00

Tabela 37. Custo anual de tratamento – Cenário 3

Medicamento	Custo unitário	Dose	Frascos por ano	Custo anual
Alfagalsidase (Replagal®)	R\$ 4.034,94	1	104	R\$ 419.633,92
Alfagalsidase (Replagal®)	R\$ 4.034,94	2	130	R\$ 524.542,40
Não tratar	-	-	-	R\$ 0,00

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

9.6 Resultado da análise de impacto orçamentário

A partir do total de pacientes elegíveis e dos custos anuais de tratamento pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação da alfacalsidase ao SUS, de acordo com cada um dos cenários de *market share* propostos.

Os resultados das análises de impacto orçamentário considerando a incorporação exclusiva de alfacalsidase ao SUS, quando comparada ao cenário atual em que não há TRE disponível no SUS e desconsiderando os gastos com compras judiciais estão apresentados nas Tabelas Tabela 38, Tabela 39 e Tabela 40.

Tabela 38. Estimativa do impacto orçamentário da incorporação de alfacalsidase (R\$) – Cenário 1

Ano	Pacientes elegíveis ao tratamento (100%)	Dose 1	Dose 2
2019	511	202.064.943,20	252.581.474,60
2020	524	207.205.538,62	259.007.226,40
2021	536	211.950.703,63	264.938.689,60
2022	548	216.695.868,63	270.870.152,80
2023	560	221.441.033,64	276.801.616,00
Total		1.059.358.087,72	1.324.197.609,65

No cenário 1 proposto, a incorporação exclusiva de alfacalsidase (Replagal®) ao SUS proporcionaria um impacto entre R\$ 202.064.943,20 e R\$ 252.581.474,60 ao orçamento no primeiro ano após a incorporação, e um valor total acumulado entre R\$ 1.059.358.087,72 e R\$ 1.324.197.609,65 em 5 anos.

Tabela 39. Estimativa do impacto orçamentário da incorporação de alfacalsidase (R\$) – Cenário 2

Ano	Pacientes elegíveis ao tratamento (80%)	Dose 1	Dose 2
2019	409	168.182.693,52	210.228.366,90
2020	419	172.461.313,90	215.576.642,38
2021	429	176.410.809,64	220.513.512,05
2022	438	180.360.305,38	225.450.381,73
2023	448	184.309.801,12	230.387.251,40
Total		881.724.923,57	1.102.156.154,46

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

No cenário 2 proposto, a incorporação exclusiva de alfafalsidase (Replagal®) ao SUS proporcionaria um impacto entre R\$ 168.182.693,52 e R\$ 210.228.366,90 ao orçamento no primeiro ano após a incorporação, e um valor total acumulado entre R\$ 881.724.923,57 e R\$ 1.102.156.154,46 em 5 anos.

Tabela 40. Estimativa do impacto orçamentário da incorporação de alfafalsidase (R\$) – Cenário 3

Ano	Pacientes elegíveis ao tratamento (60%)	Dose 1	Dose 2
2019	307	128.659.760,54	160.824.700,68
2020	314	131.932.905,14	164.916.131,42
2021	322	134.954.269,38	168.692.836,72
2022	329	137.975.633,62	172.469.542,02
2023	336	140.996.997,86	176.246.247,32
Total		674.519.566,53	843.149.458,16

No cenário 3 proposto, a incorporação exclusiva de alfafalsidase (Replagal®) ao SUS proporcionaria um impacto entre R\$ 128.659.760,54 e R\$ 160.824.700,68 ao orçamento no primeiro ano após a incorporação, e um valor total acumulado entre R\$ 674.519.566,53 e R\$ 843.149.458,16 em 5 anos.

Apesar do impacto significativo ao orçamento, estes cenários não representam de maneira adequada a realidade, pois atualmente os medicamentos são adquiridos por meio de compras judiciais.

10 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

10.1 Objetivo

A análise tem por objetivo avaliar a relação de custo-efetividade do uso de Terapia de Reposição Enzimática (TRE) com alfafalsidase, comparado ao tratamento suporte, para o tratamento de pacientes com o fenótipo clássico da doença de Fabry, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS). Para isto, foi calculada a razão de custo-efetividade incremental com o uso de alfafalsidase versus o tratamento suporte, mensurando o desfecho através do custo por anos de vida ajustados à qualidade (QALY) e do custo por anos de vida salvos (LY).

10.2 Comparador

No cenário atual, não existem opções de tratamento para a doença de Fabry disponíveis no SUS. Desta forma, a presente análise econômica considerou como comparador o tratamento suporte.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

10.3 Horizonte temporal e taxa de desconto

O horizonte temporal assumido é de 90 anos, de modo a acompanhar a coorte de pacientes desde o nascimento até o fim da vida.

Foram aplicadas taxas de desconto de 5%, tanto para custos como para efetividade, conforme as diretrizes do Ministério da Saúde para elaboração de estudos de avaliação econômica (101).

10.4 Estrutura do modelo

Para a estimativa dos custos e efeitos dos tratamentos em pacientes com a doença de Fabry, elaborou-se, com o auxílio do software Microsoft Excel, um modelo de decisão de Markov baseado na avaliação econômica apresentada por Connock *et. al* (102).

No modelo, durante cada ciclo anual, os pacientes podem desenvolver os seguintes sintomas clínicos: insuficiência renal, sintomas cardíacos e cerebrovasculares. Assumiram-se probabilidades independentes para o desenvolvimento de cada um desses sintomas, uma vez que não existem dados publicados na literatura acerca de uma possível correlação entre eles.

A probabilidade anual de desenvolvimento de insuficiência renal crônica terminal (DRET ou ESRD, de “end stage renal disease”) foi estimada a partir da análise de Kaplan-Meier apresentada por Branton *et. al* (103) e ajustada pela curva padrão de Weibull. Os pacientes que desenvolvem a doença renal crônica podem fazer uso de diálise (57%) ou receber um transplante renal (43%). Dentre os pacientes transplantados, existe a probabilidade de 5% de perda do enxerto por rejeição.

A probabilidade anual de um paciente com doença de Fabry ter um acidente cerebrovascular (AVC), segundo a avaliação de Connock *et. al* (102), é de 0,6%. Os pacientes que sofreram AVC podem ter sequelas graves (probabilidade de 0,35%) ou sequelas menores.

Por fim, a probabilidade anual de desenvolvimento de sintomas cardíacos é dependente da idade, conforme modelo de regressão usando dados de pacientes com doença de Fabry e acometimento cardíaco, reportados no estudo de Mehta e colaboradores (16). Os pacientes com sintomas cardíacos, a partir dos 35 anos, podem desenvolver hipertrofia do ventrículo esquerdo (88%) e 3% terão necessidade de ventilação mecânica (102).

As probabilidades utilizadas para o desenvolvimento dos sintomas clínicos são apresentadas a seguir na Tabela 41.

Tabela 41. Probabilidades anuais do desenvolvimento de sintomas clínicos na doença de Fabry

Sintomas Clínicos	Probabilidades
Desenvolver doença renal crônica (DRC)	Curva de Weibull
Uso de diálise (em pacientes com DRC)	0,57
Transplante renal (em pacientes com DRC)	0,43
Perda do enxerto (pacientes transplantados)	0,05
Probabilidade de AVC	0,01

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Probabilidade de sequela grave (pós-AVC)	0,35
Probabilidade de sequela menor (pós-AVC)	0,65
Sintomas cardíacos (por década de vida)	
0-10	0,22
10-20	0,17
20-30	0,01
30-40	0,32
40-50	0,23
50-60	0,01
60-70	0,02
70+	0,02
Hipertrofia do ventrículo esquerdo (>35 anos)	0,88
Necessidade de ventilação mecânica (>35 anos)	0,03

Na ausência de dados associando taxas de mortalidade diferentes para o desenvolvimento de cada sintoma clínico, assumiu-se uma curva de mortalidade única para a população não tratada com terapias ativas (tratamento suporte). A partir dos dados de sobrevida da história natural da doença de Fabry, apresentados por Branton *et. al* (103), foi feita a extrapolação da curva de sobrevida para o horizonte temporal do modelo, com ajuste das distribuições paramétricas usando a curva de Weibull (melhor ajuste paramétrico). A mortalidade por outras causas foi obtida através da tábua de mortalidade do IBGE (2017).

Para a coorte de pacientes tratados com alfa-galactosidase, assumiu-se que não haveria uma mortalidade específica decorrente da história natural da doença de Fabry. Desta forma, a mortalidade desses pacientes é equivalente à da população geral (tábua de mortalidade do IBGE, 2017).

10.5 Parâmetros demográficos

Foi simulada uma coorte hipotética de mil pacientes que receberam tratamento com terapia de reposição enzimática com alfa-galactosidase, e uma coorte de mil pacientes que receberam apenas o tratamento suporte. A coorte de pacientes entra no modelo a partir do nascimento (0 anos) e é acompanhada até o final da vida (90 anos).

O peso médio da população por cada faixa etária foi obtido a partir dos dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares do IBGE (2009). Esta informação foi utilizada para calcular a dose e a quantidade de frascos necessários para cada faixa etária.

10.6 Custos assumidos

Foram considerados apenas custos médicos diretos, que incluem os custos de aquisição da alfa-galactosidase, conforme já discutido no item “9.5. Custos de tratamento”, e os custos de acompanhamento, custos associados a cada estado clínico do modelo, e os custos de óbito. Os valores totais anuais estão resumidos na tabela abaixo, e estão detalhados ao longo dos próximos itens.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Tabela 42. Custos médicos diretos relacionados ao acompanhamento, aos estados clínicos e ao óbito

Custos	Valor
Acompanhamento da doença de Fabry	R\$ 1.202
Transplante renal (pacientes com DRC)	R\$ 57.570,93
Perda do enxerto (pós transplante renal)	R\$ 1.325
Acompanhamento em diálise (pacientes com DRC)	R\$ 33.349
Tratamento do AVC	R\$ 5.633
Acompanhamento pós-AVC (sequela grave)	R\$ 3.540
Acompanhamento pós-AVC (sequela leve)	R\$ 1.193
Tratamento do paciente com HVE	R\$ 512
Acompanhamento do paciente em ventilação mecânica	R\$ 185.650
Óbito	R\$ 5.824

10.6.1 Custos de acompanhamento da doença de Fabry

Através da técnica de microcusteio, foram identificados os recursos de saúde envolvidos no padrão de acompanhamento da doença de Fabry, assim como sua estimativa de utilização. Os custos relacionados a cada procedimento foram obtidos no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPME do SUS (SIGTAP), sendo descritos na Tabela 43. Desta forma, estima-se que o custo anual de acompanhamento por paciente é de R\$ 1.202,29.

Tabela 43. Custos dos procedimentos envolvidos no acompanhamento da doença de Fabry

Procedimento	% em uso	Quantidade /ano	Custo unitário	Custo anual
Consulta com geneticista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00
Consulta com clínico geral	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00
Consulta com nefrologista	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00
Consulta com cardiologista	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00
Consulta com neurologista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00
Consulta com pneumologista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00
Consulta com dermatologista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00
Consulta com otorrinolaringologista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00
Consulta com oftalmologista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00
Dosagem de alfa galactosidase	100%	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Hemograma	100%	4	R\$ 4,11	R\$ 16,44
Ureia	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40
Creatinina	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40
Sódio	100%	4	R\$ 1,86	R\$ 7,44
Potássio	100%	4	R\$ 1,86	R\$ 7,44
Cálcio	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40
Fósforo	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40
Fosfatase alcalina	100%	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04
Glicose	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Procedimento	% em uso	Quantidade /ano	Custo unitário	Custo anual
Colesterol total	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40
HDL	100%	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04
Triglicérides	100%	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04
Bilirrubinas	100%	4	R\$ 2,00	R\$ 8,00
ALT	100%	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04
AST	100%	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04
Gama GT	100%	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04
Ácido úrico	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40
TAP	100%	4	R\$ 2,74	R\$ 10,96
PTT	100%	4	R\$ 5,78	R\$ 23,12
Proteínas (total e frações)	100%	4	R\$ 1,40	R\$ 5,60
Exame parasitológico de fezes	100%	2	R\$ 1,65	R\$ 3,30
EAS	100%	4	R\$ 3,70	R\$ 14,80
Urinocultura	100%	4	R\$ 5,64	R\$ 22,56
Urina de 24 horas	100%	2	R\$ 2,05	R\$ 4,10
ECG de esforço	100%	1	R\$ 32,42	R\$ 32,42
ECG	100%	2	R\$ 5,21	R\$ 10,42
ECG de 24 horas	100%	1	R\$ 33,63	R\$ 33,63
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 42,14	R\$ 42,14
VHS	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 2,83	R\$ 5,66
Radiografia de tórax	100%	1	R\$ 9,55	R\$ 9,55
USG abdome total	100%	1	R\$ 38,55	R\$ 38,55
Uretrocistografia	100%	1	R\$ 53,02	R\$ 53,02
Estudo urodinâmico	100%	1	R\$ 165,24	R\$ 165,24
Doppler de artérias renais	100%	1	R\$ 42,11	R\$ 42,11
Espirometria	100%	1	R\$ 7,22	R\$ 7,22
Perfil de imunoglobulinas	100%	1	R\$ 17,16	R\$ 17,16
Eletroneuromiografia	100%	1	R\$ 35,43	R\$ 35,43
RNM cerebral	100%	1	R\$ 269,91	R\$ 269,91
Dosagem de globotriaosilceramida (Gb3)	100%	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Exame oftalmológico	100%	1	R\$ 12,35	R\$ 12,35
Biópsia de pele	10%	1	R\$ 25,97	R\$ 2,60
Biópsia de nervo	10%	1	R\$ 30,06	R\$ 3,01
Biópsia renal	10%	1	R\$ 46,19	R\$ 4,62
CUSTO TOTAL ANUAL (por paciente)				R\$ 1.202,29

10.6.2 Custos associados ao tratamento dos estados clínicos

Através do microcusteio, também foram identificados os recursos de saúde envolvidos e suas respectivas frequências de utilização no tratamento dos estados clínicos do modelo: diálise em pacientes com DRET, transplante renal em pacientes com DRET (incluindo o acompanhamento pós transplante), perda de enxerto pós transplante renal, tratamento de AVC, acompanhamento de AVC com sequelas graves, acompanhamento de AVC com sequelas leves, tratamento de paciente com hipertrofia do ventrículo

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

esquerdo e acompanhamento de pacientes com ventilação mecânica. Os custos relacionados a cada procedimento foram obtidos no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPME do SUS (SIGTAP) e estão descritos com detalhes nas tabelas a seguir (Tabela 44, Tabela 45, Tabela 46, Tabela 47, Tabela 48, Tabela 49, Tabela 50, Tabela 51 e Tabela 51).

Tabela 44. Procedimentos e custos relacionados ao transplante renal em pacientes com DRET

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total
Identificação de doador falecido	82,81%	1	R\$ 350,00	R\$ 289,84
Identificação de doador vivo (1a fase)	17,19%	1	R\$ 150,00	R\$ 25,79
Identificação de doador vivo (2a fase)	17,19%	1	R\$ 200,00	R\$ 34,38
Provas cruzadas em doador falecido	82,81%	1	R\$ 300,00	R\$ 248,43
Provas cruzadas em doador vivo	17,19%	1	R\$ 300,00	R\$ 51,57
Identificação de receptor	100%	1	R\$ 350,00	R\$ 350,00
Exames de paciente em lista de espera	100%	1	R\$ 340,20	R\$ 340,20
Retirada de rim para transplante, doador falecido	82,81%	1	R\$ 1.170,00	R\$ 968,88
Nefrectomia total	17,19%	1	R\$ 963,92	R\$ 165,70
Coordenação de sala cirúrgica para retirada de órgãos	100%	1	R\$ 491,37	R\$ 491,37
Deslocamento de equipe para captação	82,81%	1	R\$ 450,00	R\$ 372,65
Entrevista familiar para doação (morte encefálica)	82,81%	1	R\$ 513,23	R\$ 425,01
Captação do órgão	82,81%	1	R\$ 323,19	R\$ 267,63
Transplante de rim (órgão de doador falecido)	82,81%	1	R\$ 37.733,07	R\$ 31.246,76
Transplante de rim (órgão de doador vivo)	17,19%	1	R\$ 29.480,56	R\$ 5.067,71
Líquido de preservação de rim para transporte	100%	4	R\$ 35,00	R\$ 140,00
Acompanhamento de paciente pós transplante	100%	12	R\$ 135,00	R\$ 1.620,00
Hemograma	100%	27	R\$ 4,11	R\$ 110,97
Ureia	100%	27	R\$ 1,85	R\$ 49,95
Creatinina	100%	27	R\$ 1,85	R\$ 49,95
Sódio	100%	27	R\$ 1,86	R\$ 50,22
Potássio	100%	27	R\$ 1,86	R\$ 50,22
Cálcio	100%	27	R\$ 1,85	R\$ 49,95
Fósforo	100%	27	R\$ 1,85	R\$ 49,95
Fosfatase alcalina	100%	20	R\$ 2,01	R\$ 40,20
Glicose	100%	20	R\$ 1,85	R\$ 37,00
Colesterol total	100%	20	R\$ 1,85	R\$ 37,00
HDL	100%	20	R\$ 3,51	R\$ 70,20
Triglicerídeos	100%	20	R\$ 3,51	R\$ 70,20
Bilirrubinas	100%	20	R\$ 2,00	R\$ 40,00
ALT	100%	20	R\$ 2,01	R\$ 40,20
AST	100%	20	R\$ 2,01	R\$ 40,20
Gama GT	100%	20	R\$ 3,51	R\$ 70,20
Ácido úrico	100%	20	R\$ 1,85	R\$ 37,00
TAP	100%	20	R\$ 2,74	R\$ 54,80

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total
PTT	100%	20	R\$ 5,78	R\$ 115,60
Proteínas (total e frações)	100%	20	R\$ 1,40	R\$ 28,00
Exame parasitológico de fezes	100%	4	R\$ 1,65	R\$ 6,60
EAS	100%	6	R\$ 3,70	R\$ 22,20
Urinocultura	100%	6	R\$ 5,64	R\$ 33,84
Dosagem sérica de ciclosporina	50%	15	R\$ 52,33	R\$ 392,48
Dosagem sérica de tacrolimo	50%	15	R\$ 52,33	R\$ 392,48
Radiografia de tórax	100%	2	R\$ 9,55	R\$ 19,10
ECG	100%	2	R\$ 5,21	R\$ 10,42
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 42,14	R\$ 42,14
USG abdome total	100%	1	R\$ 38,55	R\$ 38,55
Uretrocistografia	100%	1	R\$ 53,02	R\$ 53,02
Estudo urodinâmico	100%	1	R\$ 165,24	R\$ 165,24
Doppler de artérias renais	100%	1	R\$ 42,11	R\$ 42,11
Prednisona - 5mg	100%	2.846,51	R\$ 0,10	R\$ 283,09
Azatioprina	100%	1.095	R\$ 0,76	R\$ 832,47
Ciclosporina Sol. Oral 100mg/ml (frasco 50ml)	50%	27,90	R\$ 241,08	R\$ 3.363,10
Tacrolimo	50%	1.095	R\$ 15,85	R\$ 8.676,40
Micofenolato mofetil - 500mg	0%	1.464	R\$ 9,73	R\$ 0,00
CUSTO TOTAL ANUAL (por paciente)	-	-	-	R\$ 57.570,93

Tabela 45. Procedimentos e custos relacionados à perda de enxerto em pacientes transplantados

Procedimentos	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total
Biópsia renal	100%	1	R\$ 46,19	R\$ 46,19
Histopatologia	100%	1	R\$ 35,00	R\$ 35,00
Tacrolimo em dose de resgate (10 mg/dia)	100%	30	R\$ 15,85	R\$ 475,42
Hospitalização para investigação e tratamento	100%	1	R\$ 118,05	R\$ 118,05
Hemograma com plaquetas	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Creatinina	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55
Dosagem sérica de ciclosporina	100%	1	R\$ 52,33	R\$ 52,33
Dosagem sérica de tacrolimo	100%	1	R\$ 52,33	R\$ 52,33
EAS	100%	1	R\$ 3,70	R\$ 3,70
Urinocultura	100%	1	R\$ 5,64	R\$ 5,64
USG de aparelho urinário	100%	1	R\$ 24,73	R\$ 24,73
Cintilografia renal	100%	1	R\$ 457,55	R\$ 457,55
Doppler de artérias renais	100%	1	R\$ 42,11	R\$ 42,11
CUSTO TOTAL ANUAL (por paciente)				R\$ 1.324,56

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Tabela 46. Procedimentos e custos relacionados ao acompanhamento de pacientes com DRET em uso de diálise

Procedimentos	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total
Diálise peritoneal	9%	144	R\$ 121,51	R\$ 1.574,77
Hemodiálise	91%	144	R\$ 194,20	R\$ 25.447,97
Consulta médica	100%	6	R\$ 10,21	R\$ 61,26
Nutricionista	100%	6	R\$ 10,21	R\$ 61,26
Hemograma	100%	6	R\$ 4,11	R\$ 24,66
Glicose	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10
Ureia	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10
Creatinina	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10
Ácido úrico	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10
Clearance de creatinina	100%	6	R\$ 3,53	R\$ 21,18
Proteínas totais	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10
Sódio	100%	6	R\$ 1,86	R\$ 11,16
Potássio	100%	6	R\$ 1,86	R\$ 11,16
Cálcio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10
Magnésio	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06
Fósforo	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10
Colesterol HDL	100%	6	R\$ 3,51	R\$ 21,06
Gasometria	100%	6	R\$ 2,73	R\$ 16,38
Cloreto	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10
Eritropoetina (4.000 UI)	81%	24	R\$ 67,00	R\$ 1.308,93
Ferro endovenoso	53%	24	R\$ 49,08	R\$ 618,41
Vitamina D – endovenoso	8%	36	R\$ 15,03	R\$ 41,66
Vitamina D – oral	24%	360	R\$ 1,07	R\$ 94,13
Sevelamer	36%	3240	R\$ 3,39	R\$ 3.933,69
CUSTO TOTAL ANUAL (por paciente)				R\$ 33.348,55

Tabela 47. Procedimentos e custos relacionados ao tratamento de AVC

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total
Hospitalização	100%	1	R\$ 1.422,53	R\$ 1.422,53
Angioplastia	40%	1	R\$ 7.473,81	R\$ 2.989,52
Stent	30%	2	R\$ 2.034,50	R\$ 1.220,70
CUSTO TOTAL ANUAL (por paciente)				R\$ 5.632,75

Tabela 48. Procedimentos e custos relacionados ao acompanhamento de sequelas graves pós-AVC

Procedimentos	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total
Consulta médica	100%	12	R\$ 10,00	R\$ 120,00
Angioplastia	5%	1	R\$ 7.473,81	R\$ 373,69
Fisioterapia	100%	120	R\$ 4,67	R\$ 560,40
Fonoaudiologia	100%	96	R\$ 10,90	R\$ 1.046,40

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Procedimentos	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total
Hemograma	100%	6	R\$ 4,11	R\$ 24,66
TAP	100%	6	R\$ 2,74	R\$ 16,44
PTT	100%	6	R\$ 5,78	R\$ 34,68
Plaquetas	100%	6	R\$ 2,73	R\$ 16,38
Doppler de carótidas	50%	1	R\$ 42,11	R\$ 21,06
TC de crânio	90%	1	R\$ 97,69	R\$ 87,92
RNM de crânio	10%	1	R\$ 269,91	R\$ 26,99
ECG	100%	6	R\$ 5,21	R\$ 31,26
AAS	100%	365	R\$ 0,26	R\$ 93,49
Cadeira de rodas	100%	1	R\$ 571,90	R\$ 571,90
Cadeira higiênica	100%	1	R\$ 230,00	R\$ 230,00
Re-hospitalização	20%	1	R\$ 1.422,53	R\$ 284,51
CUSTO TOTAL ANUAL (por paciente)				R\$ 3.539,78

Tabela 49. Procedimentos e custos relacionados ao acompanhamento de sequelas leves pós-AVC

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total
Consulta médica	100%	6	R\$ 10,21	R\$ 61,26
Angioplastia	5%	1	R\$ 7.473,81	R\$ 373,69
Fisioterapia	100%	40	R\$ 4,67	R\$ 186,80
Fonoaudiologia	100%	32	R\$ 10,90	R\$ 348,80
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22
TAP	100%	2	R\$ 2,74	R\$ 5,48
PTT	100%	2	R\$ 5,78	R\$ 11,56
Plaquetas	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46
Doppler de carótidas	30%	1	R\$ 42,11	R\$ 12,63
ECG	100%	1	R\$ 5,21	R\$ 5,21
AAS	100%	365	R\$ 0,26	R\$ 93,49
Cadeira de rodas	10%	1	R\$ 571,90	R\$ 57,19
Cadeira higiênica	10%	1	R\$ 230,00	R\$ 23,00
CUSTO TOTAL ANUAL (por paciente)				R\$ 1.192,80

Tabela 50. Procedimentos e custos relacionados ao tratamento de hipertrofia ventricular esquerda

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total
Hospitalização	10%	1	R\$ 1.512,70	R\$ 151,27
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,21	R\$ 30,63
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33
Ureia	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55
Creatinina	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55
Sódio	100%	3	R\$ 1,86	R\$ 5,58
Potássio	100%	3	R\$ 1,86	R\$ 5,58
TAP	100%	3	R\$ 2,74	R\$ 8,22
PTT	100%	3	R\$ 5,78	R\$ 17,34

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total
Coagulograma	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19
Radiografia de tórax	100%	1	R\$ 9,55	R\$ 9,55
ECG de esforço	100%	1	R\$ 32,42	R\$ 32,42
ECG	100%	4	R\$ 5,21	R\$ 20,84
Ecocardiograma	100%	2	R\$ 42,14	R\$ 84,28
Cintilografia do miocárdio	30%	1	R\$ 383,07	R\$ 114,92
CUSTO TOTAL ANUAL (por paciente)				R\$ 512,25

Tabela 51. Procedimentos e custos relacionados ao acompanhamento de pacientes em ventilação mecânica

Procedimento	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total
Custo da diária em UTI	100%	365	R\$ 508,63	R\$ 185.649,95
CUSTO TOTAL ANUAL (por paciente)				R\$ 185.649,95

10.6.3 Custos relacionados ao óbito

De acordo com o procedimento identificado no SIGTAP como “Hospitalização para tratamento, seguido de óbito”, o custo total relacionado ao óbito seria estimado em R\$ 5.824,12.

10.7 Utilidade

Os dados de utilidade utilizados no modelo para o cálculo de anos de vida ajustados por qualidade de vida foram os mesmo usados no estudo de Connock *et. al* (102), sendo 0,94 para a coorte de pacientes tratados com alfacalsidase e 0,60 para a coorte de pacientes não tratados (Tabela 52).

Tabela 52. Parâmetros de utilidade por tipo de tratamento (TRE ou tratamento suporte)

Estado de saúde	Valor
Tratamento suporte	0,60
Tratado	0,94

10.8 Resultados da análise de custo efetividade

A partir do modelo matemático e dos parâmetros apresentados, calculou-se a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do uso de alfacalsidase com terapia de reposição enzimática, frente ao tratamento suporte padrão.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

O custo incremental do uso de alfafalsidase em relação ao tratamento suporte foi de R\$ 5.684.051, com ganho incremental de 14,74 QALYs e quase 16 anos de vida ganhos (LYs). Isto leva a uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 385,7 mil por QALY ganho. Os dados estão sumarizados na Tabela 53.

Tabela 53. Resultados primários do uso de alfafalsidase frente ao tratamento suporte

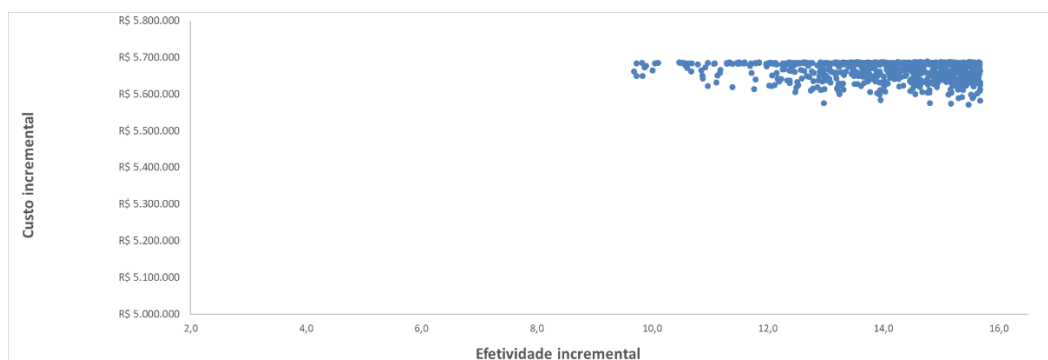
Tratamento	Alfafalsidase	Tratamento Suporte	Incremental
Custo total	R\$ 5.737.577	R\$ 53.526	R\$ 5.684.051
Reposição enzimática	R\$ 5.666.182	R\$ 0	R\$ 5.666.182
Acompanhamento	R\$ 24.229	R\$ 23.283	R\$ 946
Doença renal crônica	R\$ 30.460	R\$ 13.425	R\$ 17.035
AVC	R\$ 4.947	R\$ 4.892	R\$ 55
Hipertrofia ventricular esquerda	R\$ 864	R\$ 859	R\$ 5
Ventilação mecânica	R\$ 10.674	R\$ 10.614	R\$ 60
Morte	R\$ 221	R\$ 453	-R\$ 232
Sobrevida (LY)	66,26	50,59	15,68
RCEI (R\$ / LY salvo)	-	-	R\$ 362.548
QALY	62,29	47,55	14,74
RCEI (R\$ / QALY)	-	-	R\$ 385.689

10.9 Análises de sensibilidade probabilística

Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística que variou todos os parâmetros alvo de incerteza do modelo em mil simulações aleatórias de Monte Carlo. Assumiu-se um decréscimo ou acréscimo de 20% sobre o valor base para definir os limites inferior e superior dos parâmetros sem intervalo de confiança ou desvio padrão reportados na literatura. Para os custos, foi assumida a distribuição gama, enquanto para probabilidades e utilidades, foi assumida a distribuição beta.

Os resultados desta análise de sensibilidade estão ilustrados no gráfico da Figura 8 e demonstram que a terapia de reposição enzimática com alfafalsidase, além do custo incremental restrito a uma faixa de custo, possui efetividade incremental com ganho superior a 10 QALYs em todos os mil cenários randomizados simulados.

Figura 8. Análise de Sensibilidade Probabilística da Avaliação de Custo-Efetividade



Eixo y: custo incremental em reais; eixo x: QALYs ganhos.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

No entanto, conforme ressaltado pela avaliação feita por Connock *et. al* (102), devido às limitações de dados disponíveis e à falta de maior compreensão sobre a correlação entre os sintomas clínicos da doença, a análise de sensibilidade probabilística não é tão robusta nesse contexto.

10.10 Limitações da análise de custo-efetividade

A presente avaliação econômica foi baseada em uma revisão sistemática seguida de um estudo econômico realizado por Connock *et. al* (102). Esta análise possui limitações, tanto inerentes a qualquer avaliação de tecnologias de saúde que usa modelos matemáticos, quanto limitações relativas à doença.

Uma destas limitações, que é inerente a qualquer estudo de custo-efetividade para tecnologias voltadas a doenças crônicas, consiste na falta de dados de longo prazo que cubram todo o horizonte temporal da análise. A falta de dados robustos de qualidade de vida obtidos por meio de estudos em pacientes brasileiros é um problema recorrente nas atividades de quem realiza avaliações de tecnologias em saúde. Esta limitação, no entanto, foi considerada na análise de sensibilidade e mostrou que, mesmo com variações deste parâmetro, o resultado é consistente.

A principal limitação discutida no estudo de Connock *et. al* (102) são as premissas que tiveram que ser adotadas devido à falta de maiores dados publicados sobre a doença e os estados clínicos, principalmente com relação à probabilidade de desenvolvimento de cada um dos sintomas clínicos. Foi assumido que as probabilidades seriam independentes entre si, pois não havia disponibilidade de dados clínicos ou de mundo real acerca de eventuais correlações, embora isto fosse o cenário mais realista. Por outro lado, este modelo leva em consideração todos os custos mais relevantes que ocorrem durante a vida do paciente com doença de Fabry, tanto não tratado como o tratado com a terapia de reposição enzimática, desta forma, provendo uma indicação inédita sobre a relação de custo-efetividade do tratamento ativo para doença de Fabry na perspectiva do Sistema Único de Saúde no Brasil.

11 CONCLUSÕES

A doença de Fabry é uma doença rara e progressiva, com início na infância e envolvimento sistêmico principalmente dos rins, coração, sistema nervoso central e periférico. Os pacientes com esta condição têm sua expectativa de vida reduzida (36) e uma qualidade de vida muito prejudicada pelas manifestações da doença. O tratamento com TRE mudou a realidade desta afecção, resultando na melhora dos parâmetros cardíacos (41), renais (39), e no controle da dor (39), levando a um ganho de sobrevivência e de qualidade de vida. Reconhecendo estes benefícios, países como o Canadá e a Inglaterra fornecem tratamento com TRE para os portadores da doença através da rede pública de saúde.

Diversos pontos de incerteza quanto ao diagnóstico e quanto à indicação da TRE em subgrupos de pacientes podem ter levado à não incorporação das medicações registradas no Brasil no Sistema Único de saúde brasileiro. Reconhecendo este problema, o documento propôs diretrizes para nortear o diagnóstico preciso e mapear os subgrupos de pacientes que melhor se beneficiariam do tratamento específico. Da mesma forma, foram sugeridos critérios para início e descontinuação do tratamento, e para orientar o manejo clínico desta patologia.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

A avaliação de impacto orçamentário da incorporação de alfa-galactosidase como TRE para todos os pacientes elegíveis com doença de Fabry no Brasil sugere impacto entre R\$ 202.064.943,20 e R\$ 252.581.474,60 no primeiro ano.

Espera-se que, assim, seja possível reavaliar a incorporação de alfa-galactosidase como TRE para o tratamento da doença de Fabry no SUS, evitando que pacientes com esta grave patologia fiquem sem tratamento ou que o caminho sempre indesejado da judicialização continue a ser predominante no acesso às terapias de alto custo para as doenças raras.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institute of Health. Fabry disease - Genetics Home Reference. National Library of Medicine. 2017.
2. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;9(3):173–7.
3. Associação Brasileira de Pacientes Portadores da Doença de Fabry e seus Familiares (ABRAFF). O que é a doença de Fabry ? 2017.
4. ORPHANET. Fabry disease. 2017.
5. Boggio P, Luna PC, Abad ME, Larralde M. Doença de Fabry. *An Bras Dermatol*. 2009;84(4):367–76.
6. Mehta A, Widmer U. Natural history of Fabry disease. In: *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006.
7. Rozenfeld PA. Fabry disease: Treatment and diagnosis. *IUBMB Life*. 2009;61(11):1043–50.
8. Martins AM, D’Almeida V, Kyosen SO, Takata ET, Delgado AG, Barbosa Ferreira Gonçalves ÂM, *et al*. Guidelines to Diagnosis and Monitoring of Fabry Disease and Review of Treatment Experiences. *J Pediatr*. 2009;155(4):S19–31.
9. Barba-Romero MA, Rivera-Gallego A, Pintos-Morell G. Fabry disease in Spain: Description of Spanish patients and a comparison with other European countries using data from the Fabry Outcome Survey (FOS). *Int J Clin Pract*. 2011;65(8):903–10.
10. Clarke JTR. Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med*. 2007;146(6):425–33.
11. Ministério da Saúde (Brasil). Gabinete do Ministro. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014 - Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras. 2014.
12. Hwu W-L, Chien Y-H, Lee N-C, Chiang S-C, Dobrovolny R, Huang A-C, *et al*. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat*. United States; 2009 Oct;30(10):1397–405.
13. Fuller M, Meikle P, Hopwood J. Epidemiology of lysosomal storage diseases: an overview. In: *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006.
14. Mahmud HM. Fabry’s Disease — A comprehensive review on pathogenesis , diagnosis and treatment. *J pakistan Med Assoc*. 2014;189–94.
15. Giugliani R, Niu D-M, Ramaswami U, West M, Hughes D, Kampmann C, *et al*. A 15-Year Perspective of the Fabry Outcome Survey. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2016;4:1–12.
16. 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*. England; 2004 Mar;34(3):236–42.
17. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, *et al*. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: Results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1228–35.
18. Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, Kampmann C, *et al*. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(12):838–44.
19. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S. Gastrointestinal Symptoms in 342 Patients With Fabry Disease: Prevalence and Response to Enzyme Replacement Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1447–53.
20. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, *et al*. Fabry disease

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

- and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol.* 2007 Aug;157(2):331–7.
21. Pitz S, Kalkum G, Arash L, Karabul N, Sodi A, Larroque S, *et al.* Ocular signs correlate well with disease severity and genotype in Fabry disease. Ohlmann A, editor. *PLoS One.* 2015 Mar;10(3):e0120814.
 22. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol.* 2007 Feb;91(2):210–4.
 23. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, *et al.* Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: The European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1).
 24. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, Clarke JTR, Lemoine K, Doucette S, *et al.* Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab.* 2014 Apr;111(4):499–506.
 25. Consultoria Jurídica da Advocacia Geral da União junto ao Ministério da Saúde (Brasil). Parecer nºa 00285/2017/CONJUR-MS/CGU/AGU. Brasília - DF; 2017.
 26. Pisani A, Visciano B, Roux GD, Sabbatini M, Porto C, Parenti G, *et al.* Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature. *Mol Genet Metab.* United States; 2012 Nov;107(3):267–75.
 27. Eng CMM, Guffon N, Wilcox WRR, Germain DPP, 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.* United States; 2001 Jul;345(1):9–16.
 28. El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane database Syst Rev.* England; 2013 Feb;(2):CD006663.
 29. El Dib R, H G, Carvalho R, Camargo S, Bazan R, Barretti P, *et al.* Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(7).
 30. Weidemann F, Niemann M, Störk S, Breunig F, Beer M, Sommer C, *et al.* Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med.* 2013 Oct;274(4):331–41.
 31. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, *et al.* Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* United States; 2007 Jan;146(2):77–86.
 32. Giugliani R, Westwood S, Wellhoefer H, Schenk J, Gurevich A, Kampmann C. Evaluating enzyme replacement therapies for Anderson-Fabry disease: commentary on a recent report. *Genet Mol Biol.* Brazil; 2018;41(4):790–3.
 33. Weidemann F, Sanchez-Nino MD, Politei J, Oliveira J-P, Wanner C, Warnock DG, *et al.* Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis.* England; 2013 Aug;8:116.
 34. Sirrs S, Clarke JTR, Bichet DG, Casey R, Lemoine K, Flowerdew G, *et al.* Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol Genet Metab.* United States; 2010 Apr;99(4):367–73.
 35. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, Cabrera G, Charrow J, Germain DP, *et al.* Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase beta: data from the Fabry Registry. *J Med Genet.* England; 2016 Jul;53(7):495–502.
 36. 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

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

- analysis. *Mol Genet Metab reports*. United States; 2015 Jun;3:21–7.
37. 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*. 2015;10(2015):125.
 38. Alegra T, Vairo F, de Souza M V, Krug BC, Schwartz IVD. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Biol*. 2012;35(Suppl. 4):947–54.
 39. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, *et al*. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001;285(21):2743–9.
 40. Sandra Sirrs, Daniel G. Bichet, R. Mark Iwanochko, Aneal Khan, David Moore GO and MLW. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2017. 2017 Can Fabry Dis Guidel. 2017;
 41. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JEM, Ormel EE, Bouma BJ, *et al*. Treatment of Fabry Disease: Outcome of a Comparative Trial with Agalsidase Alfa or Beta at a Dose of 0.2 mg/kg. Schiffmann R, editor. *PLoS One*. 2007 Jul;2(7):e598.
 42. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, *et al*. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart*. 2008;94(2):153–8.
 43. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. Brasília; 2018.
 44. S.S. Canadian Fabry Disease Initiative. Poster 516. In: Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM). Rome, Italy; 2016.
 45. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, *et al*. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet*. England; 2018 May;55(5):351–8.
 46. Arends M, Hollak C, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):77.
 47. Desnick RJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. *Expert Opin Biol Ther*. 2004;4(7):1167–76.
 48. Pastores GM. Agalsidase alfa in the treatment of anderson-fabry disease. *Fabry Dis*. 2007;1(3):291–300.
 49. Shire Farmacêutica Brasil Ltda. Replagal (alfagalsidase) [Bula]. São Paulo; 2014.
 50. ORPHANET. Replagal (Agalsidase alfa) [Internet]. 2017. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_Search.php?lng=PT&data_id=504&Nome de comercializa%E7%E3o=REPLAGAL&search=Drugs_Search_SubstanceTradenome&data_type=Product&diseaseType=Drug&Typ=Med&title=&diseaseGroup=
 51. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
 52. Spada M, Baron R, Elliott PM, Falissard B, Hiltz 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*. United States; 2018 Apr;
 53. 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*. 2006;118(3):924–32.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

54. 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.* 2010;156(5):832–837.e1.
55. 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.* 2014;9(1):169.
56. Goker-Alpan O, Longo N, McDonald M, Shankar SP, Schiffmann R, Chang P, *et al.* An open-label clinical trial of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in children with Fabry disease who are naive to enzyme replacement therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:1771–81.
57. 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;28(6):703–10.
58. 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;21(2):345–54.
59. West M, Nicholls K, Mehta A, Clarke JTR, Steiner R, Beck M, *et al.* Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(5):1132–9.
60. Hajioff D, Enever Y, Quiney R, Zuckerman J, Macdermot K, Mehta A. Hearing loss in Fabry disease: The effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(8):787–94.
61. 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.* 2009;11(6):441–9.
62. 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 Inherit Metab Dis.* 2003;26(7):617–27.
63. Goker-Alpan O, Nedd K, Shankar S, Lien Y, 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. *JIMD Rep.* 2015;23:7–15.
64. Palla A, Hegemann S, Widmer U, Straumann D. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. *J Neurol.* 2007;254(10):1433–42.
65. Hajioff D, Goodwin S, Quiney R, Zuckerman J, MacDermot K, Mehta A. Hearing improvement in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa. *Acta Paediatr.* 2003;92(443):28–30.
66. 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.* 2007;96(1):122–7.
67. Guest JF, Concolino D, di Vito R, Feliciani C, Parini R, Zampetti A. Modelling the resource implications of managing adults with Fabry disease in Norway favourshome infusion. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(12):1104–12.
68. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, *et al.* Fabry disease revisited : Management and treatment recommendations for adult patients. 2018;123(December 2017):416–27.
69. Germain DP, Shabbeer J, Cotigny S, Desnick RJ. Fabry disease: twenty novel alpha-galactosidase A mutations and genotype-phenotype correlations in classical and variant phenotypes. *Mol Med. England;* 2002 Jun;8(6):306–12.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

70. Shabbeer J, Yasuda M, Luca E, Desnick RJ. Fabry disease: 45 novel mutations in the alpha-galactosidase A gene causing the classical phenotype. *Mol Genet Metab. United States*; 2002 May;76(1):23–30.
71. Van Der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJHM, Biegstraaten M, Deprez RHL, Linthorst GE, *et al.* A systematic review on screening for fabry disease: Prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J Med Genet.* 2014;51(1):1–9.
72. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, Elliott PM, Hughes DA, Linthorst GE, *et al.* Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol. Netherlands*; 2014 Dec;177(2):400–8.
73. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J. England*; 2013 Oct;34(38):2949–3003.
74. Del Pino M, Andres A, Bernabeu AA, de Juan-Rivera J, Fernandez E, de Dios Garcia Diaz J, *et al.* Fabry Nephropathy: An Evidence-Based Narrative Review. *Kidney Blood Press Res. Switzerland*; 2018;43(2):406–21.
75. Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliott PM, Feldt-Rasmussen U, *et al.* European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2018;124(3):189–203.
76. Levey AS1, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T CJC-E (Chronic KDEC. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12.
77. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med. United States*; 2013 Jun;158(11):825–30.
78. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol. United States*; 2007 Sep;18(9):2609–17.
79. Warnock DG, Thomas CP, Vujkovic B, Campbell RC, Charrow J, Laney DA, *et al.* Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy. *J Med Genet. England*; 2015 Dec;52(12):860–6.
80. Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, Abdel-Gadir A, Baig S, Sado DM, *et al.* Proposed Stages of Myocardial Phenotype Development in Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;
81. van den Boomen M, Slart RHJA, Hulleman E V., Dierckx RAJO, Velthuis BK, van der Harst P, *et al.* Native T1 reference values for nonischemic cardiomyopathies and populations with increased cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2018;47(4):891–912.
82. Tschöpe C, Dominguez F, Cnaan-Kuhl S, Blaschke D, Kuhl U, Pieske B, *et al.* Endomyocardial biopsy in Anderson-Fabry disease: The key in uncertain cases. Vol. 190, *International journal of cardiology. Netherlands*; 2015. p. 284–6.
83. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, *et al.* 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J. England*; 2014 Oct;35(39):2733–79.
84. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, *et al.* Hypertension and cardiac

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

- arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHS) and Sociedad Latinoamericana. *Eur Eur pacing, arrhythmias, Card Electrophysiol J Work groups Card pacing, arrhythmias, Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* England; 2017 Jun;19(6):891–911.
85. Sims K, Politei J, Banikazemi M LP. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke.* 2009;40:788–94.
 86. Kolodny E1, Fellgiebel A1, Hilz MJ1, Sims K1, Caruso P1, Phan TG1, Politei J1, Manara R1 BA. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke.* 2015;46(1):302–13.
 87. Coccozza S1, Olivo G2, Riccio E3, Russo C2, Pontillo G2, Uggia L2, Migliaccio S3, de Rosa D2, Feriozzi S4, Veroux M5, Battaglia Y6, Concolino D7, Pieruzzi F8, Tuttolomondo A9, Caronia A10, Russo CV11, Lanzillo R11, Brescia Morra V11, Imbriaco M2, Brunetti A PA. Corpus callosum involvement: a useful clue for differentiating Fabry Disease from Multiple Sclerosis. *Neuroradiology.* 2017;59(6):563–70.
 88. Jauch EC, Saver JL AHJ. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44:870–947.
 89. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* United States; 2014 Jul;45(7):2160–236.
 90. Politei JM1, Bouhassira D2, Germain DP3, Goizet C4, Guerrero-Sola A5, Hilz MJ6, Hutton EJ7, Karaa A8, Liguori R9, 10, Üçeyler N11, Zeltzer LK12 BA. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. *CNS Neurosci Ther.* 2016;22(7):568–76.
 91. Üçeyler B, Magg P, Thomas S, Wiedmann S, Heuschmann P SC. A comprehensive Fabry-related pain questionnaire for adult patients. *Pain.* 2014;155:2301–5.
 92. PA L. Autonomic nervous system function. *J Clin Neurophysiol.* 1993;10:14–27.
 93. Kulich KR, Madisch A, Pacini F, Pique JM, Regula J, Van Rensburg CJ, *et al.* Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes.* England; 2008 Jan;6:12.
 94. Mujagic Z, Keszthelyi D, Aziz Q, Reinisch W, Quetglas EG, De Leonardis F, *et al.* Systematic review: instruments to assess abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* England; 2015 Nov;42(9):1064–81.
 95. Weidemann F1, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, Voelker W, Ertl G, Wanner C SJ. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation.* 2009;119(4):524–9.
 96. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, *et al.* Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(2):284–93.
 97. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst GE, Oliveira JP, Serra AL, *et al.* Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant.* England; 2012 Mar;27(3):1042–9.
 98. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C. Nephropathy in males

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

- and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. England; 2008 May;23(5):1600–7.
99. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, *et al*. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. England; 2009 Jul;24(7):2102–11.
 100. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, *et al*. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol*. United States; 2017 May;28(5):1631–41.
 101. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
 102. 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 (Rockv)*. 2006;10(20):ix-113.
 103. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. United States; 2002 Jun;13 Suppl 2:S139-43.
 104. Shea B, Grimshaw J, Wells G, Boers M, Andersson N, Hamel C, *et al*. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7(10).
 105. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Algorithm for classifying study design for questions of effectiveness. 2014.
 106. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists. 2014.
 107. El Dib R, Gomaa H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173358.
 108. Pisani A, Bruzzese D, Sabbatini M, Spinelli L, Imbriaco M, Riccio E. Switch to agalsidase alfa after shortage of agalsidase beta in Fabry disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Genet Med*. 2017;19(3):275–82.
 109. Paliouras C, Aperis G, Lamprianou F, Ntetskas G, Roufas K, Alivanis P. Control of proteinuria with increased doses of agalsidase alfa in a patient with Fabry disease with atypical genotype-phenotype expression. *Nefrologia*. 2015;35(6):578–81.
 110. 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*. 2015;9:3435–44.
 111. Lenders M, Cnaan-Kühl S, Krämer J, Duning T, Reiermann S, Sommer C, *et al*. Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction and Switch-2-Year Follow-Up. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(3):952–62.
 112. 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*. 2015;38(6):1129–36.
 113. Fellgiebel A, Gartenschläger M, Wildberger K, Scheurich A, Desnick RJ, Sims K. Enzyme replacement therapy stabilized white matter lesion progression in Fabry disease. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(6):448–56.
 114. Fledelius HC, Sandfeld L, Rasmussen ÅK, Madsen C V, Feldt-Rasmussen U. Ophthalmic

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

- experience over 10 years in an observational nationwide Danish cohort of Fabry patients with access to enzyme replacement. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(3):258–64.
115. Suintjens EB, Smid BE, Biegstraaten M, Dreschler WA, Hollak CEM, Linthorst GE. Hearing loss in adult patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(2):351–8.
 116. Anderson LJ, Wyatt KM, Henley W, Nikolaou V, Waldek S, Hughes DA, *et al.* Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in Fabry disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Nov;37(6):969–78.
 117. Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical course of patients with Fabry disease who were switched from agalsidase- β to agalsidase- α . *Genet Med.* 2014 Oct;16(10):766–72.
 118. Weidemann F, Kramer J, Duning T, Lenders M, Canaan-Kuhl S, Krebs A, *et al.* Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction Versus Treatment Switch. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(4):837–49.
 119. Prabakaran T, Birn H, Bibby BM, Regeniter A, Sørensen SS, Feldt-Rasmussen U, *et al.* Long-term enzyme replacement therapy is associated with reduced proteinuria and preserved proximal tubular function in women with Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(3):619–25.
 120. Hughes DA, Deegan PB, Milligan A, Wright N, Butler LH, Jacobs A, *et al.* A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study to assess the efficacy and safety of three dosing schedules of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2013 Jul;109(3):269–75.
 121. Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW, Hollak CEM. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Mar;8(1):47.
 122. Pisani A, Spinelli L, Visciano B, Capuano I, Sabbatini M, Riccio E, *et al.* Effects of switching from agalsidase Beta to agalsidase alfa in 10 patients with anderson-fabry disease. *JIMD Rep.* 2013;9:41–8.
 123. Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, *et al.* The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess (Rockv).* 2012;16(39):1–543.
 124. Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). *Genet Med.* 2012;14(9):779–86.
 125. Üçeyler N, He L, Schönfeld D, Kahn A-K, Reiners K, Hilz MJ, *et al.* Small fibers in Fabry disease: baseline and follow-up data under enzyme replacement therapy. *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16(4):304–14.
 126. Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, *et al.* Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease--a comprehensive review of the medical literature. *Genet Med.* 2010;12(11):668–79.
 127. van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, *et al.* Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812(1):70–6.
 128. Caballero L, Climent V, Hernández-Romero D, Quintanilla MA, de la Morena G, Marín F. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: influence on cardiac manifestations. *Curr Med Chem.* 2010;17(16):1679–89.
 129. Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, *et al.* Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet.* 2009 Dec;374(9706):1986–96.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

130. Thofehn S, Netto C, Cecchin C, Burin M, Matte U, Brustolin S, *et al.* Kidney function and 24-hour proteinuria in patients with Fabry disease during 36 months of agalsidase alfa enzyme replacement therapy: a Brazilian experience. *Ren Fail.* 2009;31(9):773–8.
131. Schaefer RM, Tytki-Szymańska A, Hilz MJ. Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. *Drugs.* 2009 Nov;69(16):2179–205.
132. Kampmann C, Linhart A, Devereux RB, Schiffmann R. Effect of agalsidase alfa replacement therapy on fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: A 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis. *Clin Ther.* 2009;31(9):1966–76.
133. Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L, Cuocolo A, Messalli G, Capuano E, *et al.* Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: a prospective long-term cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart.* 2009 Jul;95(13):1103–7.
134. Feriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassmann G, West M, Cybulla M, International Fabry Outcome Survey Investigators. Agalsidase Alfa Slows the Decline in Renal Function in Patients with Fabry Disease. *Am J Nephrol.* 2008;29(5):353–61.
135. Kovacevic-Preradovic T, Zuber M, Jost CHA, Widmer U, Seifert B, Schulthess G, *et al.* Anderson-Fabry disease: long-term echocardiographic follow-up under enzyme replacement therapy. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9(6):729–35.
136. Parini R, Rigoldi M, Santus F, Furlan F, De Lorenzo P, Valsecchi G, *et al.* Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in a cohort of Italian patients with Anderson-Fabry disease: testing the effects with the Mainz Severity Score Index. *Clin Genet.* 2008;74(3):260–6.
137. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, Cioni A, Comotti C, Cossu M, *et al.* Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1628–35.
138. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S, Fabry Outcome Survey European Investigators. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(12):1447–53.
139. 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.* 2007;23(6):535–42.
140. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, *et al.* Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J.* 2007;28(10):1228–35.
141. Lidove O, Joly D, Barbey F, Bekri S, Alexandra J-F, Peigne V, *et al.* Clinical results of enzyme replacement therapy in Fabry disease: a comprehensive review of literature. *Int J Clin Pract.* 2007;61(2):293–302.
142. 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 Inher Metab Dis.* 2006;29(5):653–9.
143. Jardim LB, Aesse F, Vedolin LM, Pitta-Pinheiro C, Marconato J, Burin MG, *et al.* White matter lesions in fabry disease before and after enzyme replacement therapy: A 2-year follow-up. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(3 B):711–7.
144. Hajioff D, Hegemann S, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, Widmer U, *et al.* Agalsidase alpha and hearing in Fabry disease: Data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(9):663–7.
145. Kalliokoski RJ, Kantola I, Kalliokoski KK, Engblom E, Sundell J, Hannukainen JC, *et al.* The effect of 12-month enzyme replacement therapy on myocardial perfusion in patients with Fabry disease.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

- J Inherit Metab Dis. 2006;29(1):112–8.
146. 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;34(1):53–6.
 147. Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M, Andreucci MV, Procaccini D, Abbaterusso C, *et al.* Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: effects on quality of life and organ involvement. *Am J kidney Dis*. 2005;46(1):120–7.
 148. Linthorst GE, Hollak CEM, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JMFG. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int*. 2004;66(4):1589–95.
 149. Kosch M, Koch H-G, Oliveira JP, Soares C, Bianco F, Breuning F, *et al.* Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int*. 2004;66(3):1279–82.
 150. 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;27(2):229–40.
 151. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, *et al.* Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet*. 2004;75(1):65–74.
 152. Rombach SM, Hollak CE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):29.
 153. Lopez Rodriguez M. Treatment in Fabry disease. *Rev Clin Esp*. Spain; 2018 Dec;218(9):489–95.
 154. Mac Lochlainn DJ, McKechnie DGJ, Mehta AB, Hughes DA. The utility of the FIPI score in predicting long-term clinical outcomes in patients with Fabry disease receiving enzyme replacement therapy with agalsidase alfa. *Mol Genet Metab*. United States; 2018 Feb;123(2):154–8.
 155. Tsuboi K, Yamamoto H. Efficacy and safety of enzyme-replacement-therapy with agalsidase alfa in 36 treatment-naive Fabry disease patients. *BMC Pharmacol Toxicol*. England; 2017 Jun;18(1):43.
 156. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin V V, Hiltz 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*. United States; 2019 Jun;19:100454.
 157. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. LANPOP - Laboratório de Avaliação Nutricional de Populares: Dúvidas Frequentes.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - REPLAGAL®

Nº 136, segunda-feira, 20 de julho de 2009

Diário Oficial da União - Suplemento

ISSN 1677-7042

79



COMERCIAL 1.2214.0031.007-5 24 Meses
500 MG CAP GEL DURA CT 3 BL AL PLAS INC X 10
DINAFLEX
1444 MEDICAMENTO NOVO - CANCELAMENTO DE REGISTRO DA APRESENTAÇÃO DO MEDICAMENTO A PEDIDO
COMERCIAL 1.2214.0031.008-3 24 Meses
500 MG CAP GEL DURA CT 6 BL AL PLAS INC X 10
DINAFLEX
1444 MEDICAMENTO NOVO - CANCELAMENTO DE REGISTRO DA APRESENTAÇÃO DO MEDICAMENTO A PEDIDO
COMERCIAL 1.2214.0031.009-1 36 Meses
1,5 G PO OR CT 15 SACH X 3,95 G
DINAFLEX
1464 MEDICAMENTO NOVO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO
COMERCIAL 1.2214.0031.010-5 36 Meses
1,5 G PO OR CT 30 SACH X 3,95 G
DINAFLEX
1464 MEDICAMENTO NOVO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO
COMERCIAL 1.2214.0031.011-3 36 Meses
1,5 G PO OR CT 7 SACH X 3,95 G
DINAFLEX
1464 MEDICAMENTO NOVO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO

RESOLUÇÃO - RE Nº 2.991, DE 17 DE JULHO DE 2009

O Diretor - Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de nomeação de 4 de janeiro de 2008 do Presidente da República, e o inciso X do art. 13 do Regulamento da ANVISA, aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, tendo em vista o disposto no inciso VIII do art. 16 e no inciso I e no § 1º do art. 35 do Regulamento Interno da ANVISA, aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006,

considerando o art. 12 e o art. 16 e seguintes da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, § 10 do art. 14 do Decreto 79.094, de 5 de janeiro de 1977, bem como o inciso IX, art. 7º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, resolve:

Art. 1º Conceder o Registro de Produto Biológico, Renovação de Registro de Produto Novo, Alteração de Posologia, Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento a Pedido, Inclusão de Nova Apresentação Comercial, Cancelamento de Registro do Medicamento a Pedido, Registro de Produto Novo e a Revalidação de Registro, conforme relação anexa.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO

BAXTER HOSPITALAR LTDA 1.00683-9
polissacarídeo meningocócico c + Toxídeo Tétrico
VACINAS
VACINA MENINGOCOCCICA C (CONJUGADA) 25351.007087/01-60 07/2012
INSTITUCIONAL 1.0683.0119.001-6 42 Meses
SUS INJ CX BL SER PRE-ENCH X 0,5 ML
1532 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA
INSTITUCIONAL 1.0683.0119.002-4 42 Meses
SUS INJ CX BL 5 SER PRE-ENCH X 0,5 ML
1532 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA
INSTITUCIONAL 1.0683.0119.003-2 42 Meses
SUS INJ CX BL 10 SER PRE-ENCH X 0,5 ML
1532 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA
INSTITUCIONAL 1.0683.0119.004-0 42 Meses
SUS INJ CX BL 20 SER PRE-ENCH X 0,5 ML
1532 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA
ALFACTOCOCQUE
OUTROS PRODUTOS QUE ATUAM NO SANGUE E HEMATOPOIESE
ADVATE 25351.492741/2008-11 07/2014
RESTRITO A HOSPITAIS 1.0683.0174.001-6 24 Meses
250 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 FA DIL X 5 ML + CONJ REC E INFUS
1529 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO RESTRITO A HOSPITAIS 1.0683.0174.002-4 24 Meses
500 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 FA DIL X 5 ML + CONJ REC E INFUS
1529 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO RESTRITO A HOSPITAIS 1.0683.0174.003-2 24 Meses
1000 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 FA DIL X 5 ML + CONJ REC E INFUS
1529 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO RESTRITO A HOSPITAIS 1.0683.0174.004-0 24 Meses
1500 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 FA DIL X 5 ML + CONJ REC E INFUS
1529 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO ELI LILLY DO BRASIL LTDA 1.01260-3
insulina LISPRO
ANTIDIABÉTICOS
HUMALOG 25000.019583/95-35 06/2011
COMERCIAL 1.1260.0008.009-3 24 Meses
100 UI/ML SUS INJ CT CARP VD INC X 3 ML
HUMALOG MIX 30

1613 PRODUTO BIOLÓGICO - CANCELAMENTO DE REGISTRO DA APRESENTAÇÃO DO MEDICAMENTO A PEDIDO
COMERCIAL 1.1260.0008.010-7 24 Meses
100 UI/ML SUS INJ CT 5 CARP VD INC X 3 ML
HUMALOG MIX 30
1613 PRODUTO BIOLÓGICO - CANCELAMENTO DE REGISTRO DA APRESENTAÇÃO DO MEDICAMENTO A PEDIDO
COMERCIAL 1.1260.0008.014-1 24 Meses
100 UI/ML SUS INJ CT 2 CARP VD INC X 3 ML
1613 PRODUTO BIOLÓGICO - CANCELAMENTO DE REGISTRO DA APRESENTAÇÃO DO MEDICAMENTO A PEDIDO
insulina LISPRO + insulina LISPO PROTAMINA
ANTIDIABÉTICOS
Humalog Mix 25351.480087/2005-51 08/2011
COMERCIAL 1.1260.0179.004-3 24 Meses
100 UI/ML SUS INJ CT 5 CARP VD INC X 3 ML
HUMALOG MIX 30
1519 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
COMERCIAL 1.1260.0179.005-1 24 Meses
100 UI/ML SUS INJ CT 2 CARP VD INC X 3 ML
HUMALOG MIX 30
1519 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
COMERCIAL 1.1260.0179.006-1 24 Meses
100 UI/ML SUS INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML
HUMALOG MIX 30
1519 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
COMERCIAL 1.1260.0179.007-8 24 Meses
100 UI/ML SUS INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS
HUMALOG MIX 30 KWEPEN
1519 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
COMERCIAL 1.1260.0179.008-6 24 Meses
100 UI/ML SUS INJ CT 2 CARP VD INC X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS
HUMALOG MIX 30 KWEPEN
1519 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA 1.00107-1
Poliovirus Tipo 1 + Poliovirus tipo 2 + Poliovirus Tipo 3
VACINAS
VACINA CONTRA POLIOMIELITE 25000.028469/98-01 03/2009
COMERCIAL 1.0107.0147.001-4 12 Meses
SUS ORAL CT FR PLAS TRANSP GOT X 25 DOSE
1632 PRODUTO BIOLÓGICO - CANCELAMENTO DE REGISTRO DO MEDICAMENTO A PEDIDO
LABORATORIOS FERRING LTDA 1.02876-9
GONADOTROFINA CORIONICA
HORMONIO GONADOTROFICO
CHORAGON 25000.004617/98-94 12/2013
COMERCIAL 1.2876.0003.001-1 36 Meses
1500 UI PO LIOF INJ CT 3 AMP VD AMB + 3 AMP DIL X 1 ML (74 MCG=1500 UI)
1531 PRODUTO BIOLÓGICO - REVALIDAÇÃO DE REGISTRO COMERCIAL 1.2876.0003.002-8 36 Meses
5000 UI PO LIOF INJ CT 3 AMP VD AMB + 3 AMP DIL X 1 ML (247 MCG=5000 UI)
1531 PRODUTO BIOLÓGICO - REVALIDAÇÃO DE REGISTRO COMERCIAL 1.2876.0003.003-6 36 Meses
1.500 UI PO LIOF INJ CT 1 AMP VD AMB + 1 AMP DIL X 1 ML (74 MCG=1.500 UI)
1531 PRODUTO BIOLÓGICO - REVALIDAÇÃO DE REGISTRO COMERCIAL 1.2876.0003.004-4 36 Meses
5.000 UI PO LIOF INJ CT 1 AMP VD AMB + 1 AMP DIL X 1 ML (247 MCG=5.000 UI)
1531 PRODUTO BIOLÓGICO - REVALIDAÇÃO DE REGISTRO SANOFI PASTEUR LTDA 1.01609-0
VIRUS INATIVADOS DA RAIVA
VACINAS
VACINA RAIVA (INATIVADA) 25000.008548/89-24 12/2013
COMERCIAL 1.1609.0032.001-5 36 Meses
2,5 UI PO LIOF INJ CT 3 FR VD INC+ 5 AMP DIL X 0,5 ML
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1609.0032.002-3 36 Meses
2,5 UI PO LIOF INJ CT FR VD INC + SER DIL X 0,5 ML
1530 PRODUTO BIOLÓGICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE PRODUTO NOVO
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES FARMACÉUTICA LTDA 1.06979-1
Replagal
ENZIMA PARA REPOSIÇÃO
Replagal 25351.040221/2008-27 07/2014
COMERCIAL 1.6979.0002.001-2 24 Meses
1 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 3,5 ML
1528 PRODUTO BIOLÓGICO-REGISTRO DE PRODUTO NOVO

DIRETORIA COLEGIADA

RESOLUÇÃO - RE Nº 2.333, DE 12 DE JUNHO DE 2009(*)

O Diretor da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de nomeação de 29 de maio de 2007 do Presidente da República, o inciso VIII do art. 15, e o inciso I e o § 1º do art. 35 do Regulamento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, e a Portaria nº 453 da ANVISA, de 9 de abril de 2009, e ainda amparado pela Resolução RDC nº 345, de 16 de dezembro de 2002, resolve:

Art. 1º Cancelar por expiração de prazo a Autorização de Funcionamento de Empresas em conformidade com o disposto no anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

JOSE AGENOR ALVARES DA SILVA

ANEXO

MATRIZ
EMPRESA: RIO SHOP SERVIÇOS LTDA
AUTORIZAÇÃO: 6234-23WX-4940
CNPJ: 73.833.360/0001-48
PROCESSO Nº: 2575252750/2007-41
RUA MARQUES DE OLINDA Nº. 86
BAIRRO: CENTRO
MUNICÍPIO: NITERÓI
UF: RJ
CEP: 24030-170
ÁREA: PAF
ATIVIDADE: Prestação de serviço de limpeza, desinfecção ou descontaminação de superfícies de veículos terrestres em trânsito por postos de fronteira, aeronaves, embarcações, terminais aquáticos, portos organizados, aeroportos, postos de fronteiras e recintos aludados.

(*) Republicada por ter sido, no Suplemento do DOU Nº 111, de 15-6-2009, Seção 1, pag. 27, com incorreção.

RESOLUÇÃO - RE Nº 2.919, DE 16 DE JULHO DE 2009

O Diretor da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de nomeação de 10 de outubro de 2008 do Presidente da República, o inciso VIII do art. 15 e o inciso III do art. 49 e o inciso I e § 1º do art. 35 do Regulamento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, e a Portaria nº 453 da ANVISA, de 9 de abril de 2009, e

considerando o art. 12 e o art. 25 da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, bem como o inciso IX, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, resolve:

Art. 1º Conceder o Registro de Produto para a Saúde decorrente de Transferência de Titularidade, e por consequente, cancelar o Registro dos Produtos para Saúde por Alteração de Titular na conformidade da relação anexa.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU BRAS APARECIDO BARBANO

ANEXO

NOME DA EMPRESA AUTORIZAÇÃO
NOME TÉCNICO NUMERO DO PROCESSO
NOME COMERCIAL
LOCAL DE FABRICAÇÃO
MODELO(S) DO PRODUTO
CLASSE REGISTRO
PETIÇÃO(ÕES)

MERCK S/A 8.01413-0
Aguilhas Descartáveis 25351.845955/2008-64
ONE CLICK NEEDLE
FABRICANTE : B. BRAUN Melsungen AG - ALEMANHA
DISTRIBUIDOR : ARES TRADING S.A. - REINO UNIDO
DISTRIBUIDOR : B. Braun Melsungen AG - ALEMANHA
CLASSE : II 80141300386
8069 - Registro de Produto Decorrente de Transferência de Titularidade por Fusão, Cisão ou Incorporação de Empresa de EQUIPAMENTOS DE MÉDIO E PEQUENO PORTES
SERONO PRODUTOS FARMACÉUTICOS LTDA 8.00697-5
Aguilhas Descartáveis 25351.606464/2007-50
ONE CLICK NEEDLE
FABRICANTE : B. BRAUN MELSUNGEN AG - ALEMANHA
DISTRIBUIDOR : SERONO EUROPE LTD. - REINO UNIDO
DISTRIBUIDOR : B. BRAUN MELSUNGEN AG - ALEMANHA
CLASSE : II 80069750006
817 - Cancelamento de Registro ou Cadastramento (isenção) de PRODUTOS PARA SAÚDE a Pedido da Empresa

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.



300 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 8 ZYLJUM
 142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 COMERCIAL 1.7817.0048.0044-36 Meses
 300 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 32 ZYLJUM
 142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP 1.01039-1 FENITOINA
 ANTI CONVULSIVANTES
 FLRP - FENITOINA 2.599.1.006.367/8 1 0 5/20 12
 INSTITUCIONAL 1.10.39.00.36.006-9 24 Meses
 100 MG COM CX BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP)
 Não informado
 142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 1978 SIMILAR - INCLUIÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 HIPOLABOR FARMACÉUTICA LTDA 1.01343-0 AZITROMICINA DIIDRATADA
 FENCILINA DE AMPLO ESPECTRO
 Referência - Zitromax 25351.43.3911/2012-62
 COMERCIAL 0.000.000.000.000 24 Meses
 600 MG PO SUS OR CT FR PLAS OPC X 15 ML + SER DOS 10 ML 01
 -
 155 GENE RICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 COMERCIAL 0.000.000.000.000 24 Meses
 600 MG PO SUS OR CX 50 FR PLAS OPC X 15 ML + SER DOS 10 ML
 -
 155 GENE RICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 COMERCIAL 0.000.000.000.000 24 Meses
 900 MG PO SUS OR CT FR PLAS OPC X 22,5 ML + SER DOS 10 ML 01
 -

155 GENE RICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 COMERCIAL 0.000.000.000.000 24 Meses
 900 MG PO SUS OR CX 50 FR PLAS OPC X 22,5 ML + SER DOS 10 ML
 Não informado
 155 GENE RICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 UNÃO QUÍMICA FARMACÉUTICA NACIONAL SA 1.04097-7 MESLATO DE DOXAZOSINA
 ANTI-HIPERTENSIVOS
 DOKAPROST 25.000.0.260.9997-01 12.02.07
 COMERCIAL 1.0497.1234.001-5 24 Meses
 2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10
 Não informado
 142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 COMERCIAL 1.0497.1234.002-3 24 Meses
 2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
 Não informado
 142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 COMERCIAL 1.0497.1234.003-1 24 Meses
 2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
 Não informado
 142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 COMERCIAL 1.0497.1234.004-1 24 Meses
 2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 100 (EMB HOSP)
 Não informado
 142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 COMERCIAL 1.0497.1234.005-8 24 Meses
 4 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10
 Não informado
 142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 COMERCIAL 1.0497.1234.006-6 24 Meses
 4 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20

142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 COMERCIAL 1.0497.1234.007-4 24 Meses
 4 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
 Não informado
 142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 COMERCIAL 1.0497.1234.008-2 24 Meses
 4 MG COM CT BL AL PLAS INC X 100 (EMB HOSP)
 Não informado
 142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 CETOCONAZOL
 ANTIMICOBÍOTICOS SISTEMICOS DE USO ORAL
 Referência - NIZORAL 2.5351.5454.582/2012-58
 COMERCIAL 0.000.000.000.000 24 Meses
 200 MG COM CT BL INC X 10
 TIOZOL
 10413 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR, EM CONFORMIDADE COM ART 2º DA IN 06/2008
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 COMERCIAL 0.000.000.000.000 24 Meses
 200 MG COM CT BL INC X 30
 TIOZOL
 10413 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR, EM CONFORMIDADE COM ART 2º DA IN 06/2008
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 COMERCIAL 0.000.000.000.000 24 Meses
 200 MG COM CT BL INC X 100
 TIOZOL
 10413 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR, EM CONFORMIDADE COM ART 2º DA IN 06/2008
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 COMERCIAL 0.000.000.000.000 24 Meses
 200 MG COM CT BL INC X 200
 TIOZOL
 10413 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR, EM CONFORMIDADE COM ART 2º DA IN 06/2008
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente

RESOLUÇÃO - RE Nº 2436, DE 18 DE JULHO DE 2014

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de recondução de 11 de outubro de 2011, da Presidenta da República, publicado no DOU de 13 de outubro de 2011 e o inciso IX do art. 13 do Regulamento da ANVISA, aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, tendo em vista o disposto no inciso VII do art. 164 e no inciso I, § 1º do art. 6º do Rendimento Interno da ANVISA, aprovado nos termos do anexo I da Portaria nº 650, de 29 de maio de 2014, publicada no DOU de 02 de junho de 2014, e, considerando a Lei nº. 6.360, de 23 de setembro de 1976; considerando o art. 2º da Lei nº 9.784, de 29 de janeiro de 1999; considerando o art. 7º da Lei nº. 9.782, de 26 de janeiro de 1999; considerando a Resolução - RDC nº 250, de 20 de outubro de 2004, resolve:

Art. 1º Conceder a revalidação automática do registro dos medicamentos similares, genéricos e específicos, sob o nº. de processos constantes do anexo desta Resolução, nos termos do § 6º do art. 12 da Lei nº. 6.360, de 1976.

Art. 2º A revalidação abrange os pedidos que ainda não foram objeto de qualquer manifestação por parte da Anvisa.

Parágrafo único. Não contam do anexo desta Resolução os expedientes protocolados fora do prazo estabelecido nos termos da Lei nº. 6.360, de 1976.

Art. 3º A revalidação automática não impedirá a continuação da análise da petição de renovação de registro requerida, podendo a Administração, se for o caso, indeferir o pedido de renovação e cancelar o registro que tenha sido automaticamente revalidado, ou notificar o detentor do pedido de renovação.

Art. 4º Os medicamentos revalidados podem ser consultados, assim como suas apresentações validas no link: http://www7.anvisa.gov.br/detavisa/Consulta_Produto/consulta_medamentos.asp

Art. 5º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANEXO

Empresa	Processo	Marca	Expediente	Venc. Registro
SHIRE FARMACÉUTICA BRASIL LTDA - 49.393.671/0001-26	25.351.04.0221/2008-27	REPLAGAL	0783404/13-8	07/2019
CSL BEHRING COMERCIO DE PRODUTOS FARMACÉUTICOS LTDA - 62.969.889/0001-28	2.500.010.046.6098-13	BERININ F	0882770/13-6	07/2019
CSL BEHRING COMERCIO DE PRODUTOS FARMACÉUTICOS LTDA - 62.969.889/0001-28	2.500.010.060.9099-49	KYBERNIN F	0882744/13-7	07/2019
BAXTER HOSPITALAR LTDA - 49.351.786/0001-30	25.351.4.927.41/2008-11	ADVATE	0051859/14-0	07/2019

Empresa	Processo	Marca	Expediente	Vencimento do Registro
OCOSORO FARMACÉUTICA LTDA	05351.34.017.0000-53	Clordrato de em tetracina	0001780/141	04/19
MCHE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS S.A.	25351.44.202.6200-80	clordrato de cicloheximona	0681004/132	02/19
RECHAVES FARMACÉUTICA LTDA	25351.30.241.0000-72	Clordrato	0535311/131	02/19
RECHAVES FARMACÉUTICA LTDA	25351.04.305.0000-51	Clordrato de ciprofloxacina	0660358/139	02/19
RECHAVES FARMACÉUTICA LTDA	25351.02.493.4000-63	Clordrato	0553006/137	02/19
GOILA ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS LTDA	25351.37.996.3701-49	Clordrato	0569913/134	02/19
ANTHROPOICOS DO BRASIL LTDA	25351.01.111.202007-28	Clordrato	0042895/147	04/19
OURIBINDO PHARMA INDUSTRIA FARMACÉUTICA LIMITADA	25351.01.625.0000-43	Clordrato atópica	0001524/145	04/19
BAIAMS - ABBE INDUSTRIA FARMACÉUTICA LTDA	25351.34.266.0000-76	Clordrato	0042493/143	04/19
BEI-FAR LTDA	0500101013328-01	Clordrato	0001545/140	04/19
BEI-FAR LTDA	050010101251099	Clordrato	0062618/146	04/19
BEI-FAR LTDA	25351.05.809.0000-62	Clordrato	0051075/141	04/19
BIOSINTÉTICA FARMACÉUTICA LTDA	25351.01.671.0000-34	Clordrato	1080325/134	04/19
BIOSINTÉTICA FARMACÉUTICA LTDA	25351.70.133.6000-08	Clordrato	1080346/137	04/19
BIOSINTÉTICA FARMACÉUTICA LTDA	25351.42.200.0000-11	Clordrato	0682926/131	02/19
BIOSINTÉTICA FARMACÉUTICA LTDA	25351.06.701.0000-10	Clordrato	0582459/137	02/19
BIOSINTÉTICA FARMACÉUTICA LTDA	25351.05.264.0000-71	Clordrato	0515321/137	02/19
BIOSINTÉTICA FARMACÉUTICA LTDA	25351.04.301.0000-23	Clordrato	0552704/130	02/19
BIOSINTÉTICA FARMACÉUTICA LTDA	25351.78.342.1000-77	Clordrato	1080310/130	04/19
BIOSINTÉTICA FARMACÉUTICA LTDA	25351.05.396.0000-40	Clordrato	1080450/131	04/19
BLAU FARMACÉUTICA S.A.	25351.21.295.0000-91	Clordrato	0501952/134	02/18

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico <http://www.in.gov.br/storadicadadl>, pelo código 10102014072100010

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.016, DE 25 DE JULHO DE 2019

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, alínea ao art. 54, I, § 1º do Regulamento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Publicar a desistência, a pedido, dos expedientes de medicamentos similares, genéricos, novos, específicos, dinamizados, fitoterápicos, biológicos, radiofármacos e de insunhos farmacêuticos ativos, sob os nºs de processos constantes do anexo desta Resolução, nos termos do art. 51 da Lei nº. 9.784 de 1999.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

RAZÃO SOCIAL ASSUNTO DA PETIÇÃO DESISTIDA
NÚMERO DO PROCESSO EXPEDIENTE DO PEDIDO DE DESISTÊNCIA
EXPEDIENTE DA PETIÇÃO DESISTIDA

MARJAN INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA 10685- PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO- Registro de Medicamento
25351.315652/2017-98 0608487/19-7 1127474/17-3

GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA 1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia

25351.301929/2008-60 0594822/19-3 0473092/19-5

1913 - PRODUTO BIOLÓGICO - Adiantamento

25351.301929/2008-60 0594822/19-3 0488259/19-8

1385 - PRODUTO BIOLÓGICO - Adiantamento: Material para consulta AD HOC

25351.301929/2008-60 0594822/19-3 0502595/19-8

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.017, DE 25 DE JULHO DE 2019

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, alínea ao art. 54, I, § 1º do Regulamento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Conceder a revalidação automática do registro dos medicamentos similares, genéricos, novos, específicos, dinamizados, fitoterápicos, biológicos e dos insunhos farmacêuticos ativos (IFAs) sob os nºs de processos constantes do anexo desta Resolução, nos termos do § 6º do art. 12 da Lei nº. 6.360, de 1976.

Art. 2º A revalidação abrange os pedidos que ainda não foram objetos de qualquer manifestação por parte da Anvisa.

Parágrafo único. Não constam do anexo desta Resolução os expedientes protocolados fora do prazo estabelecido nos termos da Lei nº. 6.360, de 1976.

Art. 3º A revalidação automática não impedirá a continuação de análise de pedido de renovação de registro requerida, podendo a Administração, se for o caso, indeferir o pedido de renovação e cancelar o registro que tenha sido automaticamente revalidado, ou ratificá-lo deferindo o pedido de renovação.

Art. 4º Os medicamentos revalidados podem ser consultados, assim como suas apresentações válidas no link: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>

Art. 5º Será considerada a data de revalidação do registro contada a partir do final da vigência do período de validade anterior, de modo que não há interrupção na regularidade do registro.

Art. 6º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

RAZÃO SOCIAL
NOME DO PRODUTO VALIDADO DO REGISTRO
NÚMERO DO PROCESSO NÚMERO DO EXPEDIENTE

IFARMA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA

Mentalol 07/2024
250010057508402 1189154185

ACCORD FARMACEUTICA LTDA

cloridrato de eprinefrina 07/2024
25351040177200883 1180793189

ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A

Bromazepam 07/2024

25351049249201802 1126919187

Andentil 07/2024

25351067252202811 0549771180

Topiramato 07/2024

25351011568201981 1205566182

Finasterida 07/2024

25351011684201934 1196732183

amoxicilina + clavulanato de potássio 07/2024

25351689231201837 1301133189

amoxicilina trihidrato 07/2024

25351693834201833 1210704182

Bromazepam 07/2024

25351049249201802 1205028188

ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA

Proto-Itcan 07/2024

25351011120200768 0029444193

ASPEN PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Areltra 07/2024

25351594140201602 1187793187

AUROBINDO PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LIMITADA

cefuroxima sódica 07/2024

25351016252200433 0013204197

cloridrato de fluoxetina 07/2024

25351244352201013 0013202191

BAYER S.A.

Xarelto 07/2024

25351040441200851 0009713196

BELFAR LTDA

Renopril 07/2024

25000300139801 1214583181

Metronidazol 07/2024

25351058039200622 0056517192

Dermotrilol 07/2024

250000125199 0081501192

BSINS HEALTHCARE BRASIL COMERCIAL E DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA

Androgel 07/2024

25351567354201153 1205490189

BIOLAB FARMA GENERICOS LTDA

Olanzapina 07/2024

25351137671201074 1076297183

BLAU FARMACÊUTICA S.A.

Dnaren 12/2022

25351325262201315 0634081174

Cefton 10/2022

25351329845201385 0699223174

Vesioton 07/2024

25351325056201384 0031958199

BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.

Jardence 07/2024

2535120308201343 1033399181

Buacopan 07/2024

2599201090652 1094752183

BRAINARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A

Tilugen 07/2024

25351539216201154 1135836180

Bac-Sulfirín 07/2024

25351555617201109 0002900199

Clean Hair 12/2022

25351542921201191 0697452170

BRASTERAPICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Ambrol 07/2024

250000008449995 0046272191

CAZ QUÍMICA FARMACÊUTICA INDUSTRIA E COMERCIO LTDA

Naluril 06/2023

250000040498831 2256469171

CELLERA FARMACÊUTICA S.A.

Cremederme 11/2022

2535125826201709 0551754171

COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A.

Milgemma 07/2024

25351261641201599 1126090184

CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Anforicil B 07/2024

250000205199967 1143071181

EMS S/A

maleato de anagril + hidroclorotiazida 07/2024

25351067657200359 0031338196

EMS SIGMA PHARMA LTDA

SUCRAFILM 07/2024

25351663355201004 1210059185

NIKI 07/2024

25351725907201268 1209925185

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

cloridrato de ganbetrona 07/2024

25351071523200413 0014146191

losartana potássio 07/2024

253510040692200495 0006064190

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Farmaglutina Cuiltamyl 07/2024

25351379184200962 1185177185

GERMED FARMACEUTICA LTDA

Norfloxacino 07/2024

25351026236200378 1207687182

Desonida 07/2024

25351051558200436 1207303182

Acetilcisteína 07/2024

25351026277200364 0046489199

Gabapentina 07/2024

25351550669200854 0055981194

GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA

Betnovate 07/2024

25351244909200451 0978975188

Betnovate N 07/2024

25351039831200454 0978940185

GLENMARK FARMACÊUTICA LTDA

Blastere 07/2024

25351071698201701 1205644188

HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA

cloridrato de fluoxetina 07/2024

25351227540200845 1116204184

HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA

Hyclmet 10/2023

250000152259715 0072839190

IFAL INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS FARMAC LTDA

aero-Ifal 07/2024

25351108663200951 1147211181

LABORATÓRIO GROSS S. A.

Sepurin 07/2024

2599200621636 0939467182

LABORATÓRIOS BALDACC LTDA

Amicobal 07/2024

250000209119933 0052876195

LABORATÓRIOS PIERRE FABRE DO BRASIL LTDA

Navelbine 07/2024

25351054217201846 0017733194

LABORATÓRIOS PIERRE FABRE DO BRASIL LTDA

Navelbine 07/2024

25351234095200670 0017720192

LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA

Diamiron 07/2024

2599201174973 1159883182



Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico
<http://www.in.gov.br/autenticidade.html>, pelo código 081200807000020

5

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2200-2 de 24/04/2001,
que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.



CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA
Uroctin 07/2024
25351648313201099 0031638195

MAPPEL INDÚSTRIA DE EMBALAGENS S.A.
Niquitin 07/2024
25351345212201752 0060940193

MEDLEY FARMACÉUTICA LTDA
Paracetamol 07/2024
25351693656201483 0955127181
Paracetamol 07/2024
25351707400201472 0955120184
Fluasterid 07/2024
253501680976201479 1052370187
Eficentus 07/2024
25351679407201418 0968165185

MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÉUTICOS LTDA
Amplilab 07/2024
250000191009953 1005610186

NATIVITA IND. COM. LTDA.
Muconat 05/2023
25351199939200235 2161795173

NATULAB LABORATÓRIO S.A.
Helmilab 07/2024
25351446145200860 1207249184

NOVA QUÍMICA FARMACÉUTICA S/A
Charitina 07/2024
25351041001200314 1210032183

NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.
Vigamox 07/2024
25351660277201216 0031270193
Ciloxan Oftalmológica 07/2024
25351660627201259 0031238190

PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÉUTICA S.A.
Diazepam 07/2024
25351361726201067 0999973186

PHARMASCIENCE INDÚSTRIA FARMACÉUTICA EIRELI
Benzoderm 10/2022
250000410049611 0543134174
Resledryl 07/2024
250000162539677 0036290195

PIRATI DONADUZZI & CIA LTDA
Aclidovir 07/2024
25351001249200415 0071199193
Lansoprazol 07/2024
25351496550200629 0036112197

SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA
Amdelin 07/2024
25351025065375 0126441199

SANTISA LABORATÓRIO FARMACÉUTICO S/A
Gentamicin 07/2024
2500101039478 0022965192
Metoclopramide 07/2024
2500101039778 0027079192

SCHEERING-PLOUGH INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA
HETORI O 07/2024
25351706843201173 1131336186

UCI - FARMA INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA
Ezetimib 07/2024
2500100055783 0009723193

UNIÃO QUÍMICA FARMACÉUTICA NACIONAL S/A
maleato de desclorfeniramina + betametasona 07/2024
25351068864200410 0787468185
Fenobarbital 07/2024
25351016377200463 1103995181
fosfato de clindamicina 07/2024
25351028904200482 1087197187

VITAMEDIC INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA
Nimesulida 07/2024
25351061262201037 0022712199

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA - 46.070.868/0036-99
NIMENRIK 07/2024
25351.033642/2017-07 0990727/18-1

SHIRE FARMACÉUTICA BRASIL LTDA. - 07.898.671/0001-60
ADVATE 07/2024
25351.735857/2017-41 0058148/19-3
Replagal 07/2024
25351.040221/2008-27 0057951/19-3

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.018, DE 25 DE JULHO DE 2019

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, alínea do art. 54, I, § 1º do Regulamento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)
NOME DO MEDICAMENTO NÚMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO
ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE
NÚMERO DE REGISTRO VALIDADE

APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)
COMPLEMENTO DIFERENCIAL DA APRESENTAÇÃO

ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA 56998701000116
claritromidina 25351.155753/2017-59 09/2022
1.0506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 1090302/18-5
[11107 RDC 73/2016 - NOVO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DO MEDICAMENTO - 1075263/18-3 - 25370.000293/09]
1.0553.0382.001-5 36 Meses
500 MG PO LIOF INU CT FA VD TRANS X CAPAC 10 ML
CLARITROMICINA
BULANSI 25351.488637/2016-32 09/2022
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 1105225/18-2
[11107 RDC 73/2016 - NOVO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DO MEDICAMENTO - 1075263/18-3 - 25370.000293/09]
1.0553.0381.001-1 36 Meses
500 MG PO LIOF INU CT FA VD TRANS X CAPAC 10 ML
CLARITROMICINA
KLARICID 25370.000293/09 12/2021
11107 RDC 73/2016 - NOVO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DO MEDICAMENTO 1075263/18-3
1.0553.0300.013-8 36 Meses
500 MG PO LIOF INU CT FA VD TRANS X CAPAC 10 ML
ACCORD FARMACÉUTICA LTDA 64171697000546
cloridrato de gentamicina 25351.031066/2007-77 06/2023
10217 GENÉRICO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE 1548497/16-1
1.5537.0011.001-1 36 Meses
200 MG PO LIOF INU CT FA VD TRANS X 10 ML
1.5537.0011.002-8 36 Meses
1000 MG PO LIOF INU CT FA VD TRANS X 50 ML
CLORIDRATO DE TOPOTECANA
TOPOTACX 25351.569497/2013-85 04/2023
10219 SIMILAR - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE 1548478/16-5
1.5537.0030.001-3 36 Meses
4 MG PO LIOF SOL INU CT FA VD TRANS X 5 ML

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A 60659463002992
MINORDEL
PANT 25351.116786/2015-41 04/2021
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0190901/19-1
[11095 RDC 73/2016 - GENÉRICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO - 0144941/19-9 - 25351.778636/2018-49]
1.0573.0487.003-9 24 Meses
50 MG/ML SOL CAPI CT FR PLAS OPC X 50 ML
1.0573.0487.004-7 24 Meses
50 MG/ML SOL CAPI CT 2 FR PLAS OPC X 50 ML + VALV SPR
1.0573.0487.005-5 24 Meses
50 MG/ML SOL CAPI CT 3 FR PLAS OPC X 50 ML + VALV SPR
COLECALCIFEROL
SANY D 25351.546447/2015-66 11/2020
10504 ESPECÍFICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0566350/19-4
[1886 ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL - 0505531/19-8 - 25351.608502/2018-61]
1.0573.0481.032-1 24 Meses
10000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12
MINORDEL 25351.778636/2018-49 02/2021
11091 RDC 73/2016 - GENÉRICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO 0144941/19-9
1.0573.0602.003-2 24 Meses
50 MG/ML SOL CAPI CT FR PLAS OPC X 50 ML
1.0573.0602.004-0 24 Meses
50 MG/ML SOL CAPI CT 2 FR PLAS OPC X 50 ML + VALV SPR
1.0573.0602.005-9 24 Meses
50 MG/ML SOL CAPI CT 3 FR PLAS OPC X 50 ML + VALV SPR

ACTELION PHARMACEUTICALS DO BRASIL LTDA 05240993000147
mactentana
Opurnit 25351.320423/2014-06 08/2021
11192 MEDICAMENTO NOVO - EXCLUSÃO DE INDICAÇÃO TERAPÊUTICA 0410914/19-7
1.5538.0004.001-3 60 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÉUTICOS LTDA 43426626000177
BIMATOPROSTA + MALEATO DE TIMOLOL
GANFORT 25351.312372/2006-21 10/2022
10218 MEDICAMENTO NOVO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE 1994200/16-1
1.0147.0171.002-6 24 Meses
0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 3,0 ML
1.0147.0171.004-2 24 Meses
0,3 MG/ML + 5,0 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5,0 ML

BIONATUS LABORATÓRIO BOTÂNICO LTDA 68032192000151
VALERIANA OFFICINALIS L.
CALMITANE 25351.537321/2010-82 11/2021
1798 MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL 0602016/18-0
1.2009.0027.046-0 24 Meses
40 MG COM REV DISP BL AL PLAS TRANS X 600
1.2009.0027.047-9 24 Meses
40 MG COM REV DISP BL AL PLAS TRANS X 2100
1.2009.0027.048-7 24 Meses
50 MG COM REV DISP BL AL PLAS TRANS X 600
1.2009.0027.049-5 24 Meses
50 MG COM REV DISP BL AL PLAS TRANS X 2100
1.2009.0027.050-9 24 Meses
80 MG COM REV DISP BL AL PLAS TRANS X 600
1.2009.0027.051-7 24 Meses
80 MG COM REV DISP BL AL PLAS TRANS X 2100
1.2009.0027.052-5 24 Meses
100 MG COM REV DISP BL AL PLAS TRANS X 600
1.2009.0027.053-3 24 Meses
100 MG COM REV DISP BL AL PLAS TRANS X 2100
1.2009.0027.054-1 24 Meses
250 MG COM REV DISP BL AL PLAS TRANS X 600
1.2009.0027.055-1 24 Meses
250 MG COM REV DISP BL AL PLAS TRANS X 2100

BLAU FARMACÉUTICA S.A. 58430828000160
succinato sódico de metilprednisolona 25351.787000/2018-98 07/2024
155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 1103359/18-2
1.1637.0157.001-6 24 Meses
125 MG PO INU CT FA VD TRANS + AMP DIL VD TRANS X 2 ML
1.1637.0157.002-4 24 Meses
500 MG PO INU CT FA VD TRANS + AMP DIL VD TRANS X 8 ML
1.1637.0157.003-2 24 Meses
125 MG PO INU CX 25 FA VD TRANS + 25 AMP DIL VD TRANS X 2 ML



Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico
<http://www.in.gov.br/autenticidade.html>, pelo código 001120507000000

6

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 24/04/2001,
que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.



CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Parâmetros	El Dib (29)	Spada (29)
1. Um projeto foi definido <i>a priori</i>? A questão de pesquisa e os critérios de inclusão foram estabelecidos antes da realização do estudo.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo? Havia pelo menos dois avaliadores independentes e foi estabelecido um consenso para as eventuais divergências encontradas.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura? Pelo menos duas fontes eletrônicas foram pesquisadas. O relatório inclui a data e os bancos de dados utilizados (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE), as palavras chave e/ou termos MeSH e, sempre que possível, fornecer a estratégia de busca. A pesquisa foi complementada por literatura cinzenta e busca manual por: resenhas, livros-texto, registros especializados, consulta a especialistas, outros conteúdos atuais e revisão das referências dos estudos encontrados.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
4. O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão? Os autores declararam que procuraram por relatórios, independentemente do seu tipo de publicação. Os autores indicaram se foram ou não excluídos quaisquer relatórios (desde revisão sistemática), com base no estado de publicação, idioma, e etc.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? A lista de estudos incluídos e excluídos foi apresentada.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos? De uma forma agregada, como uma tabela, foram fornecidos os dados dos estudos originais, tais como: participantes, intervenções e resultados. A gama de características em todos os estudos analisados como, por exemplo, idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças foram apresentadas.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Parâmetros	El Dib (29)	Spada (29)
7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
“A priori, foram fornecidos métodos de avaliação (por exemplo, para os estudos de eficácia ou efetividade, caso o autor tenha optado por incluir apenas os estudos controlados randomizados, duplo-cegos, com placebo e que abordem sigilo da alocação, como critérios de inclusão), para outros tipos de estudos relevantes.	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
Os resultados de qualidade do rigor metodológico e científico foram considerados na análise e nas conclusões da revisão e, explicitamente, na formulação das recomendações.	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
Para os resultados agrupados, foi feito um teste para garantir que os estudos podiam ser associados e que avaliasse a homogeneidade (ou seja, teste de qui-quadrado de homogeneidade, I²). Se heterogêneos, um modelo de efeitos aleatórios foi usado e/ou foi levado em consideração à adequação clínica da combinação (ou seja, foi adequado combinar?).	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
Na avaliação de viés de publicação incluiu uma combinação gráfica auxiliar (por exemplo, gráfico de funil, ou outros testes disponíveis) ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão de Egger).	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
11. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
As potenciais fontes de financiamento do estudo foram claramente expostas tanto na revisão sistemática como nos estudos incluídos.	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

Fonte: (SHEA *et al.*, 2007. Adaptado AMSTAR) (104)

Como parte das evidências localizadas referem-se a ensaios clínicos de braço único, foi utilizado o algoritmo para classificação do desenho de estudo para avaliação de efetividade adaptado do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), que recomenda que para esse tipo de desenho seja utilizado o *checklist* de ECR, com omissão de perguntas específicas como indicado na tabela abaixo (105).

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Ries 2006 (53)	Goker-Alpan 2016 (56)	Schiffmann 2001 (39)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Parâmetros	Ries 2006 (53)	Goker-Alpan 2016 (56)	Schiffmann 2001 (39)
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	-	-	<input type="checkbox"/> Sim
	-	-	<input type="checkbox"/> Não
	-	-	<input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	-	-	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	-	-	<input type="checkbox"/> Não
	-	-	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	-	-	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	-	-	<input type="checkbox"/> Não
	-	-	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Todos os pacientes completaram o estudo.	Todos os pacientes completaram o estudo.	1 paciente do grupo placebo descontinuou.
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
	<input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
	<input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Não se aplica	<input checked="" type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (106)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados (continuação).

Parâmetros	Hughes 2008 (42)	Hajioff 2003 (60,65)	Whybra 2009 (61)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	-
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	-
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	-
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Todos os pacientes completaram a fase cega do estudo. 10 completaram a extensão aberta de 2 anos.	- Avaliação em 30 meses: 5 pacientes descontinuaram a fase aberta do estudo. -Avaliação em 42 meses: 10 dos 25 pacientes chegaram ao final do estudo.	90% completou os 4 anos de acompanhamento.
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input checked="" type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input checked="" type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input checked="" type="checkbox"/> Não se aplica

 Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (106)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados (continuação).

Parâmetros	Baehner 2003 (62)	Palla 2007 (64)	Goker Alpan 2015 (63)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	-	-	-
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	-	-	-
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	-	-	-
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Das 15 pacientes que iniciaram o estudo, 8 receberam o tratamento ao longo de 41 semanas.	Dos 47 pacientes, 38 tiveram avaliações antes e durante o tratamento.	Três pacientes.
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input checked="" type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input checked="" type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (106)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

ANEXO 5. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Primeiro autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. El Dib	2017	(107)	Revisão de estudos observacionais.
2. Pisani	2017	(108)	População não está de acordo com a PICO.
3. Kampmann	2015	(37)	Estudo observacional retrospectivo.
4. Paliouras	2015	(109)	Relato de caso.
5. Golán	2015	(110)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
6. Lenders	2016	(111)	População não está de acordo com a PICO.
7. Schiffmann	2015	(112)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
8. Fellgiebel	2014	(113)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
9. Fledelius	2015	(114)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
10. Suntjens	2015	(115)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
11. Anderson	2014	(116)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
12. Tsuboi	2014	(117)	População não está de acordo com a PICO.
13. Weidemann	2014	(118)	População não está de acordo com a PICO.
14. Sirrs	2014	(24)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
15. Prabakaran	2014	(119)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
16. Hughes	2013	(120)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
17. Weidemann	2013	(30)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
18. Rombach	2013	(121)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
19. Pisani	2013	(122)	População não está de acordo com a PICO.
20. Alegria	2012	(38)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
21. Wyatt	2012	(123)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
22. Tsuboi	2012	(124)	População não está de acordo com a PICO.
23. Üçeyler	2011	(125)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
24. Lidove	2010	(126)	Estudos de interesse foram descritos individualmente.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

25. van Breemen	2011	(127)	Desfecho não está de acordo com a PICO.
26. Caballero	2010	(128)	Estudos de interesse foram descritos individualmente.
27. Mehta	2009	(129)	Estudo observacional.
28. Thofehrn	2009	(130)	População não está de acordo com os critérios de elegibilidade (n=9).
29. Schaefer	2009	(131)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
30. Kampmann	2009	(132)	Estudo observacional retrospectivo.
31. Imbriaco	2009	(133)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
32. Feriozzi	2009	(134)	Estudo observacional.
33. Kovacevic-Preradovic	2008	(135)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
34. Parini	2008	(136)	População não está de acordo com a PICO.
35. Mignani	2008	(137)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
36. Hoffmann	2007	(138)	Estudo observacional.
37. Vedder	2007	(41)	Comparador não está de acordo com a PICO.
38. Hoffmann	2007	(139)	Estudo observacional.
39. Linhart	2007	(140)	Estudo observacional.
40. Lidove	2007	(141)	Estudos de interesse foram descritos individualmente.
41. Ramaswami	2007	(66)	População não está de acordo com a PICO.
42. Jardim	2006	(142)	População não está de acordo com os critérios de elegibilidade (n=5).
43. Jardim	2006	(143)	População não está de acordo com os critérios de elegibilidade (n=8).
44. Hajioff	2006	(144)	Estudo observacional.
45. Connock	2006	(102)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
46. Kalliokoski	2006	(145)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
47. Schiffmann	2006	(146)	Desfecho não está de acordo com a PICO.
48. Pisani	2005	(147)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
49. Beck	2004	(18)	Estudo observacional.
50. Linthorst	2004	(148)	População não está de acordo com os critérios de elegibilidade (n=7).
51. Kosch	2004	(149)	Intervenção não está de acordo com a PICO.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

52. Jardim	2004	(150)	População não está de acordo com os critérios de elegibilidade (n=8).
53. Wilcox	2004	(151)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
54. Eng	2001	(27)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
55. Giugliani	2016	(15)	Estudo observacional.
56. Rombach	2013	(152)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
57. Rodrigues	2018	(153)	Revisão da literatura.
58. Mac Lochlainn	2017	(154)	Estudo observacional retrospectivo.
59. Tsuboi	2017	(155)	Estudo observacional prospectivo.
60. Germain	2019	(156)	Revisão de estudos observacionais.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.



Replagal[®]
(alfagalsidase)

Shire Farmacêutica Brasil Ltda

Solução injetável

1 mg/mL

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Shire Farmacêutica Brasil Ltda., parte do Grupo Takeda.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

REPLAGAL®

alfagalsidase

APRESENTAÇÃO

Frasco contendo 3,5 mg (1 mg/mL) de solução injetável de alfagalsidase.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 7 ANOS

COMPOSIÇÃO

Ingrediente ativo: cada mL contém 1,0 mg de alfagalsidase.

Excipientes: fosfato de sódio monobásico monohidratado, polissorbato 20, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

REPLAGAL é indicado para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vide Propriedades Farmacodinâmicas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A doença de Fabry é uma doença de armazenamento de glicoesfingolípídeos causado por atividade deficiente da enzima lisossômica α -galactosidase A, resultando em acúmulo de globotriaosilceramida (também denominada Gb₃ ou CTH), o substrato glicoesfingolípídeo para esta enzima. A alfagalsidase catalisa a hidrólise de Gb₃, clivando um resíduo galactose terminal da molécula. O tratamento com a enzima demonstrou reduzir o acúmulo de Gb₃ em muitos tipos de células, incluindo células endoteliais e parenquimatosas. A alfagalsidase foi 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.

A segurança e a eficácia de REPLAGAL foram avaliadas em dois estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo e estudos de extensão aberta, em um total de quarenta pacientes com diagnóstico de doença de Fabry baseado em evidências clínicas e bioquímicas. Os pacientes foram tratados com a dose recomendada de 0,2 mg/kg

de REPLAGAL. Vinte e cinco pacientes concluíram o primeiro estudo e foram admitidos no estudo de extensão. Após 6 meses de terapia, houve redução significativa da dor nos pacientes tratados com REPLAGAL, em comparação ao placebo ($p=0,021$), conforme medida pelo Inventário Breve de Dor (uma escala validada de medição da dor). Esta redução foi associada a uma diminuição significativa do uso de medicação para dor neuropática crônica e número de dias sob tratamento com medicação analgésica. Em estudos subsequentes, em pacientes pediátricos do sexo masculino com mais de 7 anos de idade, foi observada uma redução na dor após 9 e 12 meses de terapia com REPLAGAL, em comparação ao valor basal pré-tratamento. A redução na dor persistiu por 4 anos de terapia com REPLAGAL em 9 pacientes (em pacientes entre 7 e 18 anos).

Conforme medida por instrumentos validados nos estudos clínicos, doze (12) a dezoito (18) meses de tratamento com REPLAGAL resultaram em melhora da qualidade de vida (QoL).

Após 6 meses de terapia, REPLAGAL estabilizou a função renal, em comparação a uma redução nos pacientes tratados com placebo. Amostras de biópsia renal revelaram aumento significativo na fração de glomérulos normais e redução significativa na fração de glomérulos com alargamento mesangial nos pacientes tratados com REPLAGAL, em contraste aos pacientes tratados com placebo. Após 12 a 18 meses de terapia de manutenção, REPLAGAL melhorou a função renal, conforme medida pela taxa de filtração glomerular de inulina, em $8,7 \pm 3,7$ mL/min ($p=0,030$). A terapia mais crônica (48-54 meses) resultou em estabilização da TFG (taxa de filtração glomerular) em pacientes do sexo masculino que apresentavam TFG basal normal (≥ 90 mL/min/1,73 m²) e com disfunção renal leve a moderada (TFG de 60 a <90 mL/min/1,73 m²), bem como no retardo da taxa de redução da função renal e progressão para doença renal em estágio terminal em pacientes do sexo masculino com doença de Fabry com disfunção renal mais grave (TFG de 30 a <60 mL/min/1,73 m²).

Em um segundo estudo, quinze pacientes com hipertrofia ventricular esquerda concluíram um estudo de 6 meses controlado por placebo e foram admitidos em um estudo de extensão. O tratamento com REPLAGAL resultou em redução de 11,5 g da massa ventricular esquerda, medida por ressonância magnética (RM) no estudo controlado, enquanto os pacientes tratados com placebo apresentaram aumento de 21,8 g na massa ventricular esquerda. Além disso, no primeiro estudo envolvendo 25 pacientes, REPLAGAL causou redução significativa na massa cardíaca após 12 a 18 meses de terapia de manutenção ($p<0,001$). REPLAGAL também foi associado à melhora da contratilidade miocárdica, redução na duração média do intervalo QRS e redução concomitante na espessura septal à ecocardiografia. Dois pacientes com bloqueio de ramo direito nos estudos realizados apresentaram reversão à normalidade após a terapia com REPLAGAL. Estudos abertos subsequentes demonstraram redução significativa na massa ventricular esquerda à ecocardiografia, em relação à basal, em pacientes de ambos os sexos com doença de Fabry, durante 24 a 36 meses de tratamento com REPLAGAL. As reduções na massa ventricular esquerda observadas por ecocardiografia em pacientes de ambos os sexos com doença de Fabry durante 24 a 36 meses de tratamento com REPLAGAL foram associadas à melhora significativa dos sintomas, conforme medição utilizando as classificações da New York Heart Association (NYHA) e Canadian Cardiac Society (CCS) em pacientes com doença de Fabry com insuficiência cardíaca grave ou sintomas basais de angina.

Em comparação ao placebo, o tratamento com REPLAGAL também reduziu o acúmulo de Gb₃. Após os primeiros 6 meses de terapia foram observadas reduções médias de aproximadamente 20-50 % no plasma, sedimento urinário e amostras de biópsia hepática, renal e cardíaca. Após 12 a 18 meses de tratamento, foi observada uma redução de 50-80% no plasma e sedimento urinário. Os efeitos metabólicos também foram associados ao ganho de peso clinicamente significativo, aumento da sudorese e da energia. Compatível com os efeitos clínicos de REPLAGAL, o tratamento com a enzima reduziu o acúmulo de Gb₃ em muitos tipos celulares, incluindo células glomerulares renais e células epiteliais tubulares, células endoteliais capilares renais (as células endoteliais capilares cardíacas e dérmicas não foram avaliadas) e miócitos cardíacos. Em pacientes pediátricos do sexo masculino com doença de Fabry, houve redução dos níveis plasmáticos de Gb₃ de 40-50% após 6 meses de terapia com REPLAGAL 0,2 mg/kg, e esta redução persistiu após um total de 4 anos de tratamento em 11 pacientes.

Em pacientes pediátricos do sexo masculino com mais de 7 anos de idade e com doença de Fabry, a hiperfiltração pode ser a manifestação mais precoce de envolvimento renal pela doença. A redução em suas TFGs hipernormais foi observada no período de 6 meses do início da terapia com REPLAGAL. Após um ano de tratamento com alfagalsidase 0,2 mg/kg a cada duas semanas, as TFGs anormalmente altas reduziram de $143,4 \pm 6,8$ para $121,3 \pm 5,6$ mL/min/1,73 m² neste subgrupo, e essas TFGs se estabilizaram na faixa normal durante 4 anos de terapia com REPLAGAL 0,2mg/kg, assim como as TFGs dos não-hiperfiltradores.

Em pacientes pediátricos do sexo masculino com mais de 7 anos de idade, a variação da frequência cardíaca foi anormal no valor basal e melhorou após 6 meses de tratamento com REPLAGAL de 15 meninos, e a melhora persistiu por 4 anos de terapia com REPLAGAL 0,2 mg/kg em um estudo aberto de extensão a longo prazo com 9 meninos. A massa do ventrículo esquerdo indexada para altura estava dentro da faixa normal para crianças (<39 g/m em meninos) no valor basal. Uma redução relativa de 11% na LVM média foi observada durante os 4,5 anos de tratamento. Em 5/6 crianças com mais de 7 anos de idade, a massa do ventrículo esquerdo indexada para altura estava limítrofe ou dentro da faixa elevada (>95%, 39 g/m em meninos) no valor basal. Valores LVMI para as 5 crianças caíram dentro da normalidade depois de iniciado o tratamento.

Para pacientes entre 0 e 7 anos de idade, dados limitados não indicaram questões específicas de segurança.

Os anticorpos contra alfagalsidase não demonstraram associação a quaisquer efeitos clinicamente significativos sobre a segurança (por exemplo, reações à infusão) ou eficácia.

A infusão domiciliar de REPLAGAL poderá ser considerada para pacientes que toleram bem suas infusões.

Propriedades farmacocinéticas

Doses únicas variando de 0,007-0,2 mg de enzima por quilo de peso corporal foram administradas a pacientes adultos do sexo masculino na forma de infusões intravenosas de 20-40 minutos, enquanto pacientes do sexo feminino receberam 0,2 mg de enzima por quilo de peso corporal como infusões de 40 minutos de duração. As propriedades farmacocinéticas não foram essencialmente afetadas pela dose da enzima. Após uma dose intravenosa única de 0,2 mg/kg, a alfagalsidase apresentou perfil bifásico de distribuição e de eliminação da circulação. Os

parâmetros farmacocinéticos não foram significativamente diferentes entre pacientes dos sexos masculino e feminino. As meias-vidas de eliminação foram de 108 ± 17 minutos em homens, em comparação a 89 ± 28 minutos em mulheres, e o volume de distribuição foi de aproximadamente 17% do peso corporal em ambos os sexos. O clearance normalizado para o peso corporal foi de 2,66 e 2,10 mL/min/kg para homens e mulheres, respectivamente. Com base nas propriedades farmacocinéticas da alfafalsidase em homens e mulheres a distribuição tecidual aos principais tecidos e órgãos também deverá ser semelhante em pacientes dos sexos masculino e feminino.

Em crianças (7-18 anos), REPLAGAL administrado na dose de 0,2 mg/kg foi eliminado mais rapidamente da circulação que em adultos. O clearance médio de REPLAGAL em crianças (7-11 anos), adolescentes (12-18 anos) e adultos foi de 4,2 mL/min/kg, 3,1 mL/min/kg e 2,3 mL/min/kg, respectivamente. Os dados farmacodinâmicos sugerem que na dose de 0,2 mg/kg de REPLAGAL, as reduções nos níveis plasmáticos de Gb₃ são mais ou menos comparáveis entre adolescentes e crianças menores (vide Propriedades farmacodinâmicas).

Após 6 meses de tratamento com REPLAGAL, 12 de 28 pacientes do sexo masculino apresentaram alteração da farmacocinética, incluindo aumento aparente do clearance. Estas alterações foram associadas ao desenvolvimento de baixos títulos de anticorpos contra alfafalsidase, porém sem efeitos clinicamente significativos sobre a segurança ou eficácia observados nos pacientes estudados.

Com base na análise de biópsias hepáticas pré e pós-dose em homens com a doença de Fabry, a meia-vida tecidual foi estimada como superior a 24 horas e a captação hepática da enzima foi estimada como sendo de 10% da dose administrada.

A alfafalsidase é uma proteína e, portanto: 1) não deverá se ligar a proteínas, 2) a degradação metabólica deverá seguir as vias das demais proteínas, isto é, hidrólise peptídica, 3) provavelmente não será uma candidata a interações medicamentosas.

A eliminação renal da alfafalsidase é considerada uma via menor de eliminação, uma vez que os parâmetros farmacocinéticos não são alterados pelo comprometimento da função renal. Uma vez que o metabolismo deverá ocorrer por hidrólise peptídica, o comprometimento da função hepática não deverá afetar a farmacocinética de alfafalsidase de modo clinicamente significativo.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam risco especial a humanos, com base em estudos de toxicidade de dose repetida. Não se espera potencial genotóxico e carcinogênico. Estudos de toxicidade reprodutora em ratas e coelhas não demonstraram efeito sobre a gestação ou no feto em desenvolvimento. Não foram realizados estudos sobre o parto ou desenvolvimento peri/pós-natal. Não se sabe se REPLAGAL atravessa a placenta.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes, podendo acarretar em risco à vida por reação anafilática.

5. ADVERTÊNCIAS 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, 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 anti-histamínicos 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 hepática

Não foram realizados estudos em pacientes com comprometimento hepático.

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com comprometimento renal.

A presença de lesão renal extensa (TFG <60mL/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.

Capacidade de dirigir e operar máquinas

REPLAGAL possui pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. 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.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deverá ser misturado com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em refrigerador (2°C – 8°C). Proteger da luz.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após o preparo, o medicamento poderá ser administrado em até 24 horas, quando armazenado de 2°C a 8°C.

Para reduzir o potencial risco microbiológico, REPLAGAL diluído em solução salina deve ser utilizado o quanto antes após a diluição, uma vez que o produto não contém conservantes. No entanto, quando preparado sob condições assépticas, o produto diluído pode ser armazenado por 24 horas de 2°C a 8°C.

Aparência: o concentrado para infusão é uma solução clara e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Não utilize REPLAGAL caso perceba alteração da cor ou partículas estranhas presentes.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**MODO DE PREPARAR**

- Calcular a dose e o número de frascos necessários de REPLAGAL.
- Diluir o volume total de REPLAGAL concentrado necessário em 100 mL de solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para infusão. Tenha cautela para garantir a esterilidade das soluções preparadas, uma vez que REPLAGAL não contém nenhum conservante ou agente bacteriostático; a técnica asséptica deverá ser observada. Após a diluição, a solução deverá ser misturada cuidadosamente, sem ser agitada.

- A solução deverá ser inspecionada visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração.
- Administrar a solução para infusão durante 40 minutos, utilizando acesso intravenoso e filtro integrado. Uma vez que não há conservantes, recomenda-se que a administração seja iniciada o quanto antes após a diluição.
- Não infundir REPLAGAL concomitantemente com outros medicamentos no mesmo acesso intravenoso.
- Apenas para uso único. Qualquer produto não utilizado ou resíduo deverá ser descartado em conformidade com as exigências locais.

POSOLOGIA

O tratamento com REPLAGAL deverá ser supervisionado por um médico com experiência no tratamento de pacientes com doença de Fabry ou outras doenças metabólicas hereditárias.

REPLAGAL é administrado na dose de 0,2 mg/kg de peso corporal em semanas alternadas, por infusão intravenosa durante 40 minutos. Para instruções de preparação e administração, ver “MODO DE PREPARAR”.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos mais comumente relatados foram reações associadas à infusão, ocorrendo em 13,7% dos pacientes tratados com REPLAGAL em estudos clínicos. A maior parte dos efeitos indesejáveis foi de gravidade leve a moderada. A lista abaixo contém reações adversas ao medicamento relatadas para os 177 pacientes tratados com REPLAGAL em estudos clínicos, incluindo 21 pacientes com histórico de doença renal em estágio terminal, 24 pacientes pediátricos (entre 7 e 17 anos) e 17 pacientes do sexo feminino, e as reações provenientes de relatos pós-comercialização. As reações adversas mais comuns observadas em estudos clínicos foram cefaleia, rubor, náusea, calafrios, piroxia, dor e fadiga. As informações são apresentadas por classe de sistemas e órgãos e frequência (muito comuns $\geq 1/10$; comuns $\geq 1/100$, $< 1/10$; incomuns $\geq 1/1000$, $< 1/100$). As reações adversas classificadas como incidências “desconhecidas” são provenientes de relatos espontâneos pós-comercialização e estão mostradas em itálico. Em cada grupo de frequência, os efeitos adversos são apresentados em ordem decrescente de gravidade. A ocorrência de um evento em um único paciente é definida como incomum, visto o número de pacientes tratados. Um único paciente pode ter apresentado várias reações adversas ao medicamento.

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Comuns: edema periférico

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comuns: cefaleia

Comuns: tontura, disgeusia, dor neuropática, tremor, hipersônia, hipoestesia, parestesia

Incomuns: parosmia

Distúrbios do sistema imune

Incomum: reação anafilática, hipersensibilidade

Distúrbios oculares

Comuns: redução do reflexo corneano, aumento do lacrimejamento

Distúrbios de ouvido e labirinto

Comuns: zumbido, piora do zumbido

Distúrbios cardíacos

Comuns: taquicardia, palpitações

Desconhecidas*: *arritmias cardíacas** (fibrilação atrial, extra-sístole ventricular**, taquiarritmia), isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca*

Distúrbios vasculares

Muito comuns: calor

Comuns: hipertensão

Desconhecidas*: *hipotensão*

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Comuns: tosse, rouquidão, aperto na garganta, dispneia, nasofaringite, faringite, aumento da secreção faríngea, rinorreia

Incomum: redução da saturação de oxigênio

Distúrbios gastrointestinais

Muito comuns: náusea

Comuns: diarreia, vômito, dor/desconforto abdominal

Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo

Comuns: acne, eritema, prurido, erupção cutânea, livedo reticularis

Incomuns: edema angioneurótico, urticária

Desconhecidas*: *hiperidrose*

Distúrbios músculo-esqueléticos, de tecido conjuntivo e ósseos

Comuns: desconforto músculo-esquelético, mialgia, dor lombar, dor em membros, edema periférico, artralgia, edema articular

Incomuns: sensação de peso

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Muito comuns: tremores, pirexia, dor e desconforto, fadiga

Comuns: piora da fadiga, sensação de calor, sensação de frio, astenia, dor torácica, aperto no peito, quadro semelhante à gripe, erupção cutânea no local de injeção, mal estar

*A incidência das reações adversas identificadas em relatos de pós-comercialização são “Desconhecidas”. Salvo quando indicado o contrário, taxas de incidência são baseadas em dados de estudos clínicos.

**Fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, isquemia miocárdica, taquiarritmias e extra-sístoles ventriculares foram reportadas como reações adversas de infusão em pacientes com Doença de Fabry envolvendo estruturas cardíacas.

Ver também Seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.

As reações adversas ao medicamento relatadas em pacientes com histórico de doença renal em estágio terminal foram semelhantes às relatadas na população geral de pacientes.

As reações adversas ao medicamento relatadas em 24 pacientes pediátricos (crianças e adolescentes de 7 a 17 anos) foram, de modo geral, semelhantes às relatadas em adultos. Entretanto, houve reações relacionadas à infusão (pirexia, dispnea, dor torácica) e exacerbação da dor de modo mais frequente.

As mais frequentes foram reações leves relacionadas à infusão, incluindo principalmente tremores, pirexia, calores, cefaleia, náusea e dispnéia.

Reações relacionadas à infusão de relatos pós-comercialização (veja também seção “5. Advertências e Precauções”) podem incluir eventos cardíacos como arritmias cardíacas (fibrilação atrial, extrassístoles ventriculares, taquiarritmia), isquemia miocárdica e insuficiência cardíaca em pacientes com doença de Fabry envolvendo as estruturas cardíacas. Sintomas relacionados à infusão podem incluir vertigem, hiperidrose, hipotensão, tosse, vômito e fadiga. Hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, foi reportado.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não houve casos de superdose relatados.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS 1.6979.0002

Farm. Resp.: Jônia Gurgel Moraes – CRF/SP: 10.616

Importado por:

Shire Farmacêutica Brasil Ltda.

Av. das Nações Unidas, 14.171 – 5º andar

São Paulo – SP – CEP: 04794-000

CNPJ: 07.898.671/0001-60

SAC 0800-773-8880

Fabricado por:

Cangene bioPharma, Inc

Baltimore, MD,

Estados Unidos da América

Vide cartucho para confirmar o local de fabricação.

ou por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Langenargen, Alemanha

Embalado por:

Eminent Services Corporation

Frederick, MD,

Estados Unidos da América

Vide cartucho para confirmar o local de embalagem.

ou por:

DHL Supply Chain (Netherlands) B.V.

Nijmegen, Holanda

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60					- Dizeres legais	VPS	1 mg/mL
09/03/2017	0376165/17-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	09/03/2017	0376165/17-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	09/03/2017	- Identificação do produto - Reações adversas - Dizeres legais	VPS	1 mg/mL
07/10/2014	0891111/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	07/10/2014	0891111/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	07/10/2014	- Dizeres legais	VPS	1 mg/mL
24/06/2014	0494160/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	24/06/2014	0494160/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	24/06/2014	- Precauções e advertências - Reações adversas	VPS	1 mg/mL
18/11/2013	0965147/13-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/11/2013	0965147/13-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/11/2013	N/A	VPS	1 mg/mL