

GALAFOLD[®] (migalastate) no tratamento da pacientes adultos e adolescentes com idade \geq 16 anos com doença de Fabry que apresentam mutações suscetíveis: Revisão sistemática, custo-efetividade e análise de impacto orçamentário

27 de Novembro de 2020

SUMÁRIO EXECUTIVO

Existe uma necessidade médica não atendida para um tratamento oral seguro e eficaz que possa ser usado por pacientes com a doença de Fabry. GALAFOLD® (migalastate) oferece uma nova abordagem via oral para o tratamento da doença de Fabry. No entanto, o custo anual do tratamento pode ser considerado um encargo financeiro significativo para as famílias brasileiras. Como tratamento oral para a doença de Fabry, GALAFOLD® (migalastate) melhora de forma significativa desfechos clínicos que fundamentaram os estudos pivotais para os pacientes com doença de Fabry que apresentavam mutações suscetíveis. Assim, a AMICUS Therapeutics acredita firmemente que GALAFOLD® (migalastate) deve ser considerado para incorporação no SUS.

Objetivo: Avaliar a eficácia e segurança do GALAFOLD® (migalastate) no tratamento de pacientes adultos e adolescentes ≥ 16 anos com doença de Fabry que apresentam mutações suscetíveis (35% dos pacientes de Fabry) e apresentar as análises de custo-efetividade e impacto orçamentário, de acordo com os requisitos definidos para submissão à CONITEC.

Métodos: Uma revisão sistemática da literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, EMBASE, LILACS, CRD York e Cochrane Library em 20 de Outubro de 2020 para buscar os ensaios clínicos randomizados (fase III), que avaliaram a eficácia e a segurança do uso de GALAFOLD® (migalastate) para o tratamento da doença de Fabry. Os seguintes resultados foram analisados:

- Variação dos níveis plasmáticos de Lyso-GB3 (globotriaosilceramida)
- Variação anual na taxa estimada de filtração glomerular (TFGe) calculada usando a equação de colaboração da epidemiologia da doença renal crônica (eGFRCKD-EPI)
- Taxa média de filtração glomerular (TFGm) por depuração de iohexol (TFGm iohexol)
- Alterações no índice da massa ventricular esquerda
- Atividade da alfa-galactosidase ácida (α -GAL)

- Atividade leucocitária
- Escala de Avaliação de Sintomas Gastrointestinais
- Eventos adversos.

Resumo das evidências científicas: A revisão sistemática encontrou 177 publicações potencialmente elegíveis, das quais 153 foram excluídas após a revisão dos títulos e resumos, restando 24 publicações para avaliação completa do artigo. No total, 5 publicações de 2 estudos clínicos (FACETS e ATTRACT) foram incluídos na revisão sistemática.

ESTUDO FACETS

O ensaio clínico FACETS é um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e com duração de seis meses. O objetivo principal do estudo FACETS foi comparar o efeito do GALAFOLD® (migalastate) com o placebo nos depósitos de GB-3 nos rins, avaliado pelo número de inclusões de GB-3 nos capilares intersticiais após 6 meses de tratamento.

Na população com intenção de tratar (ITT), uma redução na taxa de GB-3 > 50% durante os 6 meses foi observada em 13 de 32 pacientes (41%) no grupo GALAFOLD® (migalastate) e em 9 de 32 pacientes (28%) no grupo placebo ($p = 0,30$). A diferença mediana no nível de GB-3 capilar intersticial em relação ao valor de linha de base nesses 6 meses de observação foi -40,8% com GALAFOLD® (migalastate) e -5,6% com placebo ($p=0,10$).

Em uma análise *post hoc* deste desfecho na população com mutações suscetíveis, 64% dos pacientes tratados com GALAFOLD® (migalastate) alcançaram uma redução $\geq 50\%$ em comparação com 14% dos pacientes no grupo de placebo ($p=0,01$).

Os níveis plasmáticos de Liso-GB3 no grupo GALAFOLD® (migalastate) foram significativamente mais baixos em comparação com o grupo placebo ($p=0,003$). No entanto, em pacientes nos quais a mutação GLA não era suscetível ao tratamento, não houve alteração nos níveis plasmáticos de Liso-GB3.1 A função renal em pacientes com uma mutação GLA suscetível não mostrou diferenças

significativas entre os grupos em relação às mudanças na TFGe ou TFG desde a linha de base até o sexto mês.

A função cardíaca avaliada pelo ecocardiograma não mostrou diferença entre os grupos para o índice de massa ventricular esquerda nos seis meses de tratamento. Entre os pacientes com mutação GLA suscetível tratados com GALAFOLD® (migalastat), os sintomas diminuíram em dois domínios (diarréia e refluxo) dos cinco domínios na Escala de Classificação de Sintomas Gastrointestinais.

Para o domínio "diarréia", entre a linha de base e o sexto mês, houve uma diminuição significativa dos sintomas ($P=0,03$). Houve também uma melhora significativa no domínio "refluxo" nos pacientes tratados com GALAFOLD® (migalastat) durante os seis meses de tratamento ($p=0,047$). Não houve diferença estatística entre os grupos para eventos adversos. Os eventos adversos relatados com mais frequência entre os pacientes que receberam GALAFOLD® (migalastate) do que entre os que receberam placebo foram dor de cabeça [12 de 34 pacientes (35%) vs. 7 de 33 pacientes (21%), respectivamente] e nasofaringite [6 de 34 pacientes (18%) vs. 2 de 34 pacientes (6%)]. A maioria dos eventos adversos foi leve ou moderado. Eventos adversos graves foram relatados em sete pacientes, cinco no grupo GALAFOLD® (migalastate) e dois no grupo placebo. Não houve descontinuação de GALAFOLD® (migalastate) devido a eventos adversos nos primeiros 6 meses do estudo. Nenhum paciente morreu durante o estudo.

Como o acompanhamento do estudo foi de apenas 6 meses, o mesmo não foi projetado para demonstrar uma diferença entre os resultados clínicos. No entanto, o acompanhamento de 48 meses do estudo FACETS mostrou que o declínio anualizado de longo prazo na TFG com GALAFOLD® (migalastate) foi de $0,7\text{ml} / 1,73\text{m}^2 / \text{ano}$ ($-1,83; 0,46$) e comparável à redução observada em adultos saudáveis com mais de 40 anos de idade ao longo do tempo ($\pm -1\text{ml} / \text{min} / 1,73\text{m}^2 / \text{ano}$).

Com relação aos desfechos cardiovasculares, 15 pacientes do estudo de extensão experimentaram reduções adicionais no Índice de Massa Ventricular Esquerda (IMVE) em 30 ou 36 meses [-17,0 g / m² (IC 95%: -26,2; -7,9)]. Dos 11 pacientes que apresentavam hipertrofia ventricular esquerda (HVE) no início do estudo (média da IMVE, 138,9g / m²), 9 apresentaram redução da IMVE, enquanto 5 tiveram normalização da IMVE.

ESTUDO ATTRACT

O ensaio clínico ATTRACT foi um ensaio clínico randomizado aberto com duração de 18 meses com GALAFOLD® (migalastate) em comparação com a terapia de reposição enzimática (TRE). A avaliação da função renal entre GALAFOLD® (migalastate) e TRE apresentou resultados clínicos comparáveis.

A avaliação da taxa anual de mudança da TFGe basal calculada usando a Equação de Colaboração Epidemiológica para a Doença Renal Crônica (eGFR CKD-EPI)

e da Taxa de filtração glomerular medida determinada pela depuração do iohexol (TFGm iohexol) desde o início do estudo até o 18º mês atendeu aos critérios de comparabilidade, pois apresentaram uma média anualizada de 2,2 mL/min/1,73 m² / ano com valores médios de - 0, 40 ± 0,93 (IC 95%: -2,27 a 1,48); e -4,35 ± 1,64 (IC 95%: -7,65 a -1,06) para o grupo GALAFOLD® (migalastate), respectivamente, e valores médios de -1,03 ± 1,29 (IC 95%: -3,64 a 1,58); e - 3,24 ± 2,27 (IC 95%: -7,81 a 1,33) para o grupo TRE, respectivamente.

A mudança média da proteinúria de 24 horas a partir da linha de base foi numericamente menor no grupo GALAFOLD® (migalastate) em comparação com o grupo TRE (49,2 mg vs. 194,5 mg, respectivamente).¹

O acompanhamento de 48 meses do estudo FACETS demonstrou que o declínio anualizado de longo prazo na TFG com GALAFOLD® (migalastate) foi de 0,7ml / 1,73m² / ano (-1,83; 0,46) sendo comparável à redução observada em adultos saudáveis com mais de 40 anos de idade ao longo do tempo (± -1ml / min / 1,73m² / ano).

O percentual de pacientes que tiveram eventos renais, cardíacos e cerebrovasculares durante o período de tratamento de 18 meses foi de 29% para o grupo GALAFOLD® (migalastate) e 44% para o grupo TRE (p=0,36). A frequência de eventos adversos nos grupos GALAFOLD® (migalastate) e TRE foi semelhante (94% e 95%, respectivamente). Nenhum paciente interrompeu o estudo devido a eventos adversos.¹

GALAFOLD® (migalastate) tem um impacto significativo na preservação da diminuição da função renal e cardíaca; as duas causas mais reconhecidas de morte prematura em pacientes com doença de Fabry. Desta forma, a evidência clínica de GALAFOLD® (migalastate) apresentada mostra que:

- **GALAFOLD® (migalastate) efetivamente remove o acúmulo de GB-3/GL-3**
- **GALAFOLD® (migalastate) melhora os desfechos da função renal**
- **GALAFOLD® (migalastate) melhora os desfechos da função cardíaca**

Análise de custo-efetividade: Conforme requerido pelos representantes do DGITS em reunião com a AMICUS Therapeutics no dia 24 de setembro de 2020 e considerando que nenhum tratamento modificador da doença está oficialmente disponível no SUS, uma análise de custo-efetividade foi adaptada para o Brasil para comparar o GALAFOLD® (migalastate) com os melhores cuidados de suporte (BSC), sendo que esse tratamento no SUS limita-se ao manejo dos sintomas e complicações renais e cardíacos dos pacientes com doença de Fabry.

A incorporação de GALAFOLD® (migalastate) para o grupo de pacientes a que se destina, pacientes adultos e adolescentes ≥ 16 anos com doença de Fabry que apresentam mutações suscetíveis (35% dos pacientes com Fabry) em comparação aos melhores cuidados de suporte demonstrou ser uma estratégia que aumenta a sobrevivência e a qualidade de vida do paciente.

Na simulação do caso base do modelo, o tratamento com GALAFOLD® (migalastate) para pacientes com doença de Fabry em comparação com

melhores cuidados de suporte (BSC) apresentou um aumento de 6,03 LYG e 0,78 QALY, gerando um ICER/QALY de R\$ 9.700.721,08 e um ICER/LYG de R\$ 1.261.273,93.

É importante destacar que os resultados de custo-efetividade das TRES (REPLAGAL® (alfa-agalsidase) e FABRAZYME® (Beta-agalsidase) avaliados recentemente pela CONITEC foram diferentes dos resultados aqui apresentados para GALAFOLD® (migalastate), uma vez que os descontos comerciais foram aplicados ao preço de seus respectivos medicamentos (enquanto nesta apresentação utilizamos o preço PMVG da lista CMED, que estamos dispostos e abertos à negociação com o Ministério da Saúde sobre o mesmo), bem como foram utilizados diferentes pressupostos de modelagem. Além disso, as diferentes populações para cada tratamento significam que qualquer comparação dos resultados de custo-efetividade com os apresentados pelos TRES deve ser interpretada com cautela.

Análise econômica adicional: Considerando que a revisão da literatura demonstrou que os resultados de eficácia do GALAFOLD® (migalastate) são equivalentes aos das TRES (REPLAGAL® (alfa-agalsidase) ou FABRAZYME® (Beta-agalsidase), uma análise de minimização de custos também foi desenvolvida e apresentada ao SGITS na reunião com a AMICUS Therapeutics em 24 de setembro de 2020. Juntamente com o pedido de apresentação de uma análise de custo-efetividade, os representantes do DGITS também solicitaram durante a reunião para que esta análise de custo minimização comparando GALAFOLD® (migalastate) aos TRES também fosse incluída neste documento de submissão.

Atualmente, os pacientes com doença de Fabry em uso de TRES (REPLAGAL® (alfa-agalsidase) ou FABRAZYME® (Beta-agalsidase) têm acesso ao tratamento por meio de processo judicial, sendo esta também a situação atual com GALAFOLD® (migalastate).

Em um cenário hipotético, onde GALAFOLD® (migalastate) seria adicionado ao arsenal terapêutico que também incluísse as TRES como alternativa terapêutica e considerando os preços atualmente pagos por estes medicamentos através das ações judiciais (PMVG/CMED), a adição de GALAFOLD® (migalastate) poderia ser considerada como uma estratégia que representaria economia de recursos para o SUS nesse grupo de pacientes.

Resumo da análise de impacto orçamentário: Foi realizada uma análise de impacto orçamentário sob a ótica do Sistema Único de Saúde (SUS) para avaliar o impacto econômico do GALAFOLD® (migalastate) em comparação com os melhores cuidados de suporte (BSC). Esta comparação foi feita para se harmonizar com a análise de custo-efetividade apresentada.

Conclusões: A AMICUS Therapeutics reconhece que a incorporação de GALAFOLD® (migalastate) teria um grande impacto orçamentário em comparação com o investimento nos melhores cuidados de suporte. No entanto, se a doença de Fabry não for tratada, o acúmulo de GB3 e outros substratos da doença nas células, seguido por processos secundários de dano ao tecido, leva a danos progressivos aos órgãos que podem resultar em muitas comorbidades, incluindo doença cardíaca, doença renal, acidente vascular cerebral em idade precoce, doenças crônicas; e reduz a expectativa de vida destes pacientes em 15 a 20 anos.

A população elegível para o tratamento com GALAFOLD® (migalastate) é claramente definida e facilmente identificável - Pacientes adultos e adolescentes com idade ≥ 16 anos com diagnóstico confirmado de doença de Fabry que apresentam mutações suscetíveis. Além de ser destinado à uma população perfeitamente definida e controlável, o tratamento com GALAFOLD® (migalastate) traz resultados significativos na melhora das complicações renais, neurológicas e cardíacas desses pacientes.

Vale ressaltar que o teste para determinar a presença de mutações suscetíveis será disponibilizado pela AMICUS Therapeutics sem custo adicional para o SUS ou pacientes.

Contribuição positiva de GALAFOLD® (migalastate) para as contas públicas

Atualmente, os pacientes com doença de Fabry no Brasil (aproximadamente 800 pacientes) recebem terapias de reposição enzimática (TREs) REPLAGAL® (alfa-agalsidase) ou FABRAZYME® (Beta-agalsidase) sendo este acesso ao tratamento por meio de processo judicial.

GALAFOLD® (migalastate) é um medicamento de precisão administrado por via oral independente do peso do paciente. Não precisa ser administrado em um hospital, não requer nenhum procedimento no momento da administração, permitindo assim que as autoridades prevejam com maior acurácia as despesas anuais para o tratamento da doença de Fabry, como também evitando que os pacientes elegíveis ao tratamento com GALAFOLD® (migalastate), que são clinicamente vulneráveis, não precisem se deslocar para o hospital ou serem visitados por um profissional de saúde em suas casas para receber seu tratamento.

As TREs têm necessidade de dispensação e armazenamento refrigerado do produto, são administradas por meio de infusão intravenosa quinzenal, sendo um procedimento demorado, dependente do peso do paciente e com um alto custo hospitalar. A administração oral do GALAFOLD® (migalastate) também libera recursos críticos de saúde, que seriam necessários caso o paciente estivesse utilizando uma das TREs, sendo esta retirada do paciente do ambiente hospitalar particularmente importante durante a pandemia global que está ocorrendo

O uso das TREs, devido à necessidade de descarte da dose restante nas ampolas, acaba ocasionando desperdício de recursos. Como a dose de GALAFOLD® (migalastate) é independente do peso do paciente, seu uso não traz desperdício de medicamento, representando assim um investimento previsível e constante.

A doença de Fabry é uma doença rara e devastadora, com alta morbidade e mortalidade precoce. Com base na totalidade dos dados apresentados neste processo de submissão à CONITEC, o GALAFOLD® (migalastate) administrado por via oral tem um perfil de risco benefício positivo em pacientes adultos e adolescentes com mutações suscetíveis e oferece vantagens sobre o manejo atual para a doença de Fabry.

A AMICUS Therapeutics acredita que os critérios determinados pela CONITEC são cumpridos pelo GALAFOLD® (migalastate) e, portanto, solicita sua avaliação para incorporação no SUS. O GALAFOLD® (migalastate) pode contribuir para o orçamento do Ministério da Saúde, oferecendo uma redução significativa nas despesas anuais com o tratamento de pacientes com doença de Fabry.

A pandemia COVID-19 conduziu a tempos sem precedentes em todo o mundo. Seu impacto está sendo profundamente sentido no nível individual e social, o que provavelmente continuará por algum tempo. Os sistemas de saúde têm de lidar com este desafio substancial, desde a prestação de cuidados até a perspectiva orçamentária.

A AMICUS Therapeutics está empenhada em trabalhar com o governo brasileiro para garantir que os pacientes com doença de Fabry no Brasil tenham acesso ao tratamento. Também gostaríamos de enfatizar que nossa empresa deseja trabalhar com a CONITEC e o governo brasileiro para fazer nossa parte no apoio ao Brasil, tornando GALAFOLD® (migalastate) disponível para os pacientes elegíveis a tratamento no Brasil.

Índice

SUMÁRIO EXECUTIVO.....	2
1 Descrição da doença e tratamento atualmente disponível no SUS 20	
1.1 Descrição e definição da doença.....	20
1.2 Características clínicas e curso da doença.....	23
1.2.1 Sintomas neurológicos.....	28
1.2.2 Doença cardiovascular.....	30
1.2.3 Doença renal.....	32
1.2.4 Doença cerebrovascular.....	33
1.2.5 Disfunção gastrointestinal.....	33
1.2.6 Manifestações cutâneas.....	34
1.2.7 Sintomas respiratórios.....	34
1.2.8 Sintomas oculares.....	34
1.2.9 Outras manifestações.....	35
1.3 Etiologia e fisiopatologia.....	35
1.4 Mortalidade.....	38
1.5 Epidemiologia.....	39
1.6 Diagnóstico.....	40
1.7 Tratamentos recomendados.....	46
1.8 Tecnologias e tratamentos no SUS.....	48
2 Descrição da nova tecnologia.....	49
2.1 Mecanismo de ação.....	49
2.2 Efeitos farmacodinâmicos.....	49
2.3 Absorção.....	50
2.4 Distribuição.....	50
2.5 Biotransformação.....	50
2.6 Eliminação.....	51
2.7 Pacientes com insuficiência renal.....	51
2.8 Pacientes com insuficiência hepática.....	51
2.9 Idosos (>65 anos).....	52
2.10 Sexo.....	52

2.11	Contraindicações	52
2.12	Advertências e precauções	52
2.13	Mulheres em idade fértil/ Contraceção em homens e mulheres	53
2.14	Gravidez.....	53
2.15	Lactação	54
2.16	Fertilidade	54
2.17	Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas	55
2.18	Interações medicamentosas	55
2.19	Cuidados de armazenamento do medicamento.....	55
2.20	Método de administração.....	56
2.21	Posologia	56
2.22	Dose perdida.....	56
2.23	População pediátrica.....	57
2.24	Idosos	57
2.25	Insuficiência renal	57
2.26	Insuficiência hepática.....	57
2.27	Resumo do perfil de segurança	57
2.28	Superdose.....	58
3	Revisão sistemática.....	59
3.1	Métodos	59
3.1.1	Objetivo.....	59
3.1.2	Pergunta de revisão.....	59
3.1.3	Estratégia de pesquisa	59
3.1.4	Crítérios de elegibilidade.....	61
3.1.5	Seleção de estudos	61
3.1.6	Desfechos da pesquisa.....	62
3.1.7	Método de avaliação da qualidade	62
3.1.8	Resultados.....	63
3.1.9	Discussão dos resultados da Revisão Sistemática.....	72
4	Estudos adicionais de GALAFOLD® (migalastate)	75
4.1	Extensão do estudo ATTRACT.....	75
4.2	Publicações em congressos	76
4.3	Impacto positivo de GALAFOLD® (migalastate) nos resultados primários da doença de Fabry: resumo dos principais pontos.....	77

4.3.1	GALAFOLD® (migalastate) remove de forma efetiva o acúmulo de GL-3	77
4.3.2	GALAFOLD® (migalastate) melhora a função renal	78
4.3.3	GALAFOLD® (migalastate) estabilizou a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) no estudo ATTRACT	78
4.3.4	GALAFOLD® (migalastate) estabiliza a TFG em análises de longo prazo	79
4.3.5	GALAFOLD® (migalastate) melhora os resultados cardíacos na doença de Fabry	81
4.4	Conclusões	87
5	GALAFOLD® (migalastate): Declaração dos principais especialistas brasileiros	88
6	Custo-efetividade	90
6.1	População	90
6.2	Contexto local	91
6.3	Perspectiva de análise	91
6.4	Tratamentos em comparação	91
6.5	Horizonte do tempo	91
6.6	Taxa de Desconto	91
6.7	Método de modelagem	91
6.8	Eventos Cerebrovasculares e Cardíacos	93
6.9	Doença renal em estágio final	94
6.10	Descontinuação	94
6.11	Desfechos de saúde e medidas de efetividade utilizadas no modelo	94
6.11.1	Probabilidades antes do primeiro evento	94
6.11.2	Risco de eventos clínicos	95
6.12	Mudança relativa no risco de eventos em pacientes com história prévia de eventos	99
6.13	Aumento no risco de eventos cerebrovasculares após eventos cardíacos	100
6.14	Aumento no risco de DRET após eventos cardíacos	101
6.15	Aumento no risco de eventos cardíacos e cerebrovasculares após DRET	101

6.16	Aumento no risco de eventos cardíacos após eventos cerebrovasculares	102
6.17	Aumento no risco de DRET após eventos cerebrovasculares	103
6.18	Gravidade de eventos	103
6.18.1	Eventos cerebrovasculares.....	103
6.18.2	Eventos cardíacos	104
6.18.3	Trajectoria após DRET	105
6.19	Mortalidade	105
6.20	Eventos adversos.....	109
6.21	Dados de qualidade de vida relacionada a saúde utilizados nesta análise de custo-efetividade	110
6.22	Custos e utilização de recursos	112
6.23	Custos por unidade para estado de saúde e uso de recursos	112
6.24	Custos unitários de reação adversa e uso de recursos	118
6.25	Premissas do modelo.....	119
6.26	Métodos analíticos de apoio	120
6.26.1	Análises de sensibilidade probabilística.....	120
6.26.2	Análises de sensibilidade determinística	121
6.27	Resultados do caso base.....	121
6.27.1	Resultados da análise de sensibilidade univariada.....	123
6.27.2	Resultados da análise de sensibilidade probabilística	123
6.28	Conclusões da análise da custo-efetividade	124
7	Estudo econômico complementar: análise de custo-minimização em comparação aos TRES disponíveis no mercado brasileiro.....	126
7.1	População e subgrupos avaliados	128
7.2	Contexto local	128
7.3	Perspectiva de análise	129
7.4	Tratamentos em comparação	129
7.5	Horizonte do tempo.....	129
7.6	Descontos	129
7.7	Desfechos de saúde e medidas de efetividade utilizadas no modelo	129
7.8	Utilização e custos estimados de recursos de saúde.....	130
7.9	Método de avaliação econômica utilizado.....	134

7.10	Premissas do modelo.....	134
7.11	Métodos analíticos de apoio	134
7.12	Análises de sensibilidade univariada e probabilística	135
7.13	Resultados	136
7.13.1	Resultados do caso base.....	136
7.13.2	Resultados da análise de sensibilidade univariada.....	137
7.13.3	Resultados da análise de sensibilidade probabilística	139
7.14	Conclusões da análise de custo minimização.....	140
8	Análise de Impacto Orçamentário (AIO)	141
8.1	Desenho e métodos da AIO	141
8.2	População de pacientes.....	143
8.3	Perspectiva	145
8.4	Horizonte temporal.....	145
8.5	Descrição dos cenários de avaliação.....	146
8.5.1	Caso Base - GALAFOLD® (migalastate) vs. BSC.....	146
8.5.2	Cenário hipotético - GALAFOLD® (migalastate) vs. TRES	148
8.6	Limitações da análise de impacto orçamentário	153
9	Conclusões.....	154
10	Avaliações de agências internacionais (<i>Health Technology Assessment</i> – HTA)	155
10.1	Resumo da orientação do NICE	155
10.2	Resumo da orientação do CADTH.....	156
11	Referências	157

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Fenótipos da doença de Fabry	22
Tabela 2. Manifestações da doença de Fabry iniciadas por idade em 1.765 pacientes.....	24
Tabela 3. Frequência de manifestações em 366 pacientes com doença de Fabry	27
Tabela 4. Achados fisiopatológicos na doença de Fabry	37
Tabela 5. Erros comuns no diagnóstico e diagnóstico diferencial para a doença de Fabry	41
Tabela 6. Base para o diagnóstico da doença de Fabry em homens e mulheres	42
Tabela 7. Definições de diagnóstico definitivo e incerto da doença de Fabry ..	44
Tabela 8. Avaliações recomendadas e opções de tratamento para o manejo dos sintomas da doença de Fabry	47
Tabela 9. Estratégia de pesquisa	60
Tabela 10. Características dos estudos incluídos	64
Tabela 11. Resumo da mudança anualizada na TFG após o tratamento com GALAFOLD® (migalastate) em diferentes pontos do tempo.....	81
Tabela 12. Alterações no IMVE (g/m ²) desde a linha de base até distintos pontos de análise em pacientes tratados com GALAFOLD® (migalastate) com mutações suscetíveis e HVE na linha de base (FACETS; média do IMVE na linha de base, 138,9 g/m ²)	84
Tabela 13. Alterações no IMVE (g/m ²) desde a linha de base até distintos pontos de análise em pacientes tratados com GALAFOLD® (migalastate) com mutações suscetíveis e HVE na linha de base (ATTRACT; média do IMVE na linha de base, 116,7 g/m ²).....	86
Tabela 14. Probabilidades de transição	94
Tabela 15. AIC e BIC de diferentes modelos paramétricos para eventos cardíacos ajustados a Beck 2018.....	97
Tabela 16. AIC e BIC de diferentes modelos paramétricos para eventos cerebrovasculares ajustados a Beck 2018.....	98
Tabela 17. AIC e BIC de diferentes modelos paramétricos para eventos renais ajustados a Beck 2018.....	99
Tabela 18. HRs de passar eventos subsequentes	100

Tabela 19. Taxa de risco de ocorrência de evento cerebral para pacientes com histórico de evento cardíaco anterior	101
Tabela 20. HRs de passar por eventos cardiovasculares por estágio de DRC	102
Tabela 21. Distribuição de eventos cerebrovasculares	103
Tabela 22. Distribuição da gravidade do AVC.....	104
Tabela 23. Distribuição de eventos cardíacos.....	105
Tabela 24. Parâmetros do modelo de Gompertz calibrados contra dados de mortalidade por sexo e faixa etária.	106
Tabela 25. Taxas de letalidade associadas a AVC	107
Tabela 26. Taxas de letalidade associadas à síndrome coronariana aguda..	108
Tabela 27. Taxas de letalidade associadas à insuficiência cardíaca	108
Tabela 28. Mortalidade associada a complicações.	109
Tabela 29. Probabilidade anual de evento adverso emergente do tratamento (EAET)	110
Tabela 30. Valores de utilidade da linha de base.....	111
Tabela 31. Desutilidades	112
Tabela 32. Custos de dor e sintomas.....	113
Tabela 33. Custos cardiovasculares e cerebrovasculares agudos.....	114
Tabela 34. Custos cardiovasculares e cerebrovasculares pós-agudos (anual)	115
Tabela 35. Custos anuais associados a complicações renais.....	115
Tabela 36. Frequência e custos dos procedimentos de acompanhamento para o tratamento da doença de Fabry	117
Tabela 37. Custos para eventos adversos	118
Tabela 38. Premissas do modelo	119
Tabela 39. Resultados do caso base	122
Tabela 40. Características da população	128
Tabela 41. Utilização e custos estimados de recursos de saúde.....	131
Tabela 42. população brasileira > 16 anos de peso médio	133
Tabela 43. Parâmetros para análise de sensibilidade.....	135
Tabela 44. Resultados do caso base	136
Tabela 45. População alvo de pacientes.....	144
Tabela 46. Participação de mercado no cenário proposto	146

Tabela 47. Estimativa de impacto orçamentário por 5 anos - GALAFOLD ® (migalastate) vs. BSC.....	147
Tabela 48. Participação de mercado do cenário de referência	148
Tabela 49. Participação de mercado em cenários alternativos	150
Tabela 50. Projeção de pacientes e custos em 5 anos - GALAFOLD ® (migalastate) vs TRE's	151
Tabela 51. Estimativa de impacto orçamentário por 5 anos - GALAFOLD ® (migalastate) vs TRE's	152
Tabela 52. Avaliação agências estrangeiras de ATS	155

ÍNDICE DE FIGURAS

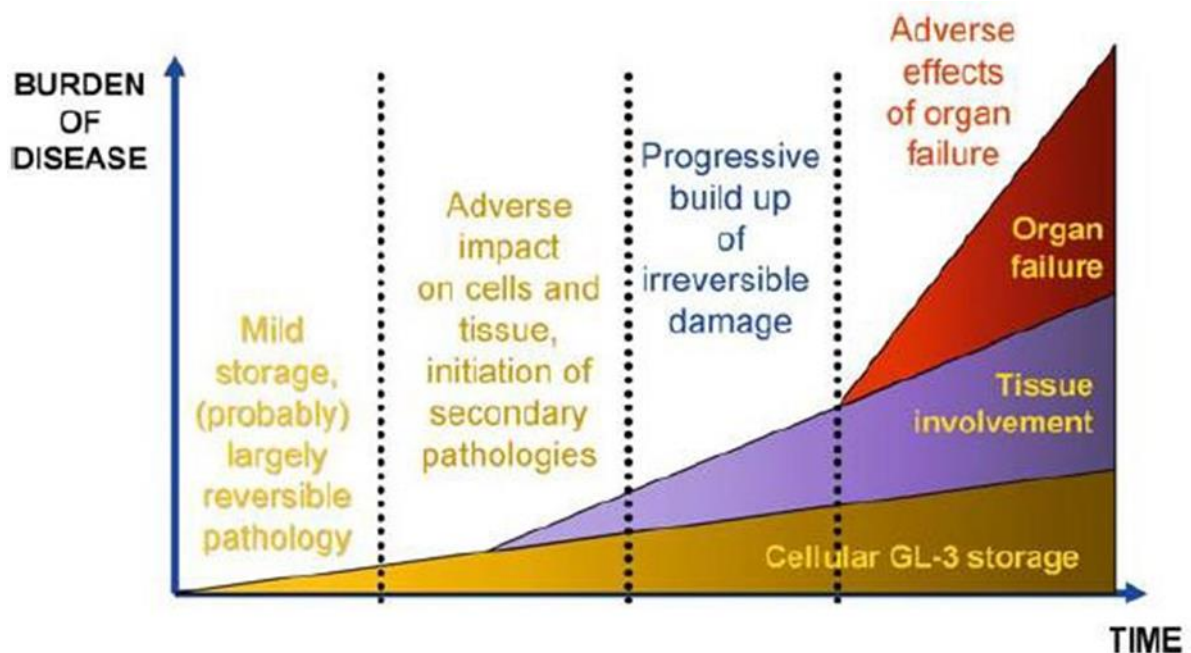
Figura 1. Modelo esquemático da progressão da doença de Fabry.....	20
Figura 2. Início e progressão típicos dos sintomas na doença de Fabry.....	25
Figura 3. Sobrevida livre de eventos em pacientes com doença de Fabry estratificada por sexo e fenótipo.....	26
Figura 4. Fluxograma PRISMA.....	63
Figura 5. Risco de viés de colaboração da Cochrane	65
Figura 6. Mudança da linha de base nas variáveis renais; (A) taxa média anual de alteração na Taxa de filtração glomerular estimada avaliada pela equação de colaboração da epidemiologia da doença renal crônica (mL/min/1,73 m ²) e (B) alteração média na proteinúria de 24 h (mg/24 h).....	75
Figura 7. Estágio 2 do estudo FACETS: Redução do GL-3 nos capilares renais após 6 meses em pacientes com mutações suscetíveis (população mITT [suscetíveis])	78
Figura 8. Alterações anualizadas na TFG da linha de base até 18 meses no estudo ATTRACT: Médias dos mínimos quadrados e ICs de 95% (população mITT).....	79
Figura 9. Prevalência de HVE na doença de Fabry em função do gênero e da idade	82
Figura 10. Alteração média do IMVE (g/m ²) da linha de base ao longo do tempo com tratamento com GALAFOLD® (migalastate) (FACETS - pacientes com mutações suscetíveis).....	83
Figura 11. Alteração do IMVE desde a linha de base até 18 meses com GALAFOLD® (migalastate) e TRES: médias e ICs de 95%	85
Figura 12. Diagrama de modelo simplificado	93
Figura 13. .OWSA: GALAFOLD® vs. REPLAGAL®	137
Figura 14. OWSA: GALAFOLD® vs. FABRAZYME®	138
Figura 15. PSA: GALAFOLD® vs. REPLAGAL®	139
Figura 16. PSA: GALAFOLD® vs. FABRAZYME®	139
Figura 17. Árvore de decisão	141
Figura 18. Estrutura conceitual.....	142

1 Descrição da doença e tratamento atualmente disponível no SUS

1.1 Descrição e definição da doença

A doença de Fabry é uma condição metabólica herdada, na qual a atividade insuficiente da enzima α -galactosidase A (α -Gal A) leva ao acúmulo de globotriaosilceramida (GL-3/GB-3) e outros produtos nos lisossomos das células.^{2,3} O acúmulo desses produtos ao longo dos anos danifica as células e leva a danos progressivos e irreversíveis nos órgãos, tipicamente envolvendo o sistema nervoso, o endotélio, rins e o coração, bem como outros tecidos. A Figura 1 apresenta o esquema de progressão da doença de Fabry.^{2,3}

Figura 1. Modelo esquemático da progressão da doença de Fabry



Fonte: Eng et al, 2007⁴

Eixo Vertical: Carga da doença

Eixo horizontal: tempo

Primeiro bloco: Acúmulo leve, (provavelmente) patologia amplamente reversível

Segundo bloco: impacto adverso nas células e tecidos, início de patologias secundárias

Terceiro bloco: Acúmulo progressivo de danos irreversíveis

Quarto bloco: Efeitos adversos da falência de órgãos

Área vermelha: Falha do órgão

Área roxa: envolvimento do tecido

Área amarela: acúmulo de globotriaosilceramida (GB-3)

A doença de Fabry é causada pela mutação de um único gene, o gene da alfa galactosidase A (*GLA*). O resultado desta mutação é a produção de uma forma anormal de α -Gal A que não é funcional ou apenas parcialmente funcional. Muitas mutações diferentes de *GLA* causadoras de doença foram identificadas. A mutação específica determina o nível de atividade residual de α -Gal A e está relacionada à gravidade da doença.^{3,5}

O gene *GLA* está localizado no cromossomo X e todos os homens que herdam esta mutação patogênica *GLA* desenvolvem a doença de Fabry.^{2,3} Embora se pensasse que as mulheres que herdam uma mutação seriam portadoras assintomáticas, reconhece-se agora que elas também experimentam manifestações da doença que variam de leves a graves.^{2,3}

A doença de Fabry em homens às vezes é classificada como “clássica” ou “variante” (também chamada de “atípica” ou “não clássica”) com base nos sintomas e no nível de atividade da α -Gal A^{2,3}

Entretanto, existe uma variabilidade considerável entre os pacientes com doença de Fabry no tipo, curso e gravidade das manifestações, sugerindo que exista um amplo espectro de apresentações da doença.⁶ O conjunto de sintomas de início variável também complica sua classificação. Por exemplo, acredita-se que alguns pacientes tenham sintomas limitados a um ou alguns sistemas orgânicos, mas depois desenvolvam um espectro maior ou completo de sintomas. Além disso, os pesquisadores mediram a gravidade da doença de várias maneiras, sendo que cada uma delas pode não capturar completamente o quadro clínico da doença de Fabry.^{2,3,6} Pacientes do sexo feminino são usualmente classificadas separadamente, refletindo sua apresentação ainda mais variada.²

Dada à variabilidade no início e à gravidade dos sintomas, é importante que cada paciente com suspeita de doença de Fabry seja avaliado completamente quanto ao potencial envolvimento dos vários sistemas orgânicos. No geral, evidências acumuladas indicam que o genótipo não é preditivo da gravidade da doença. Diferentes estudos mostram que pacientes com o mesmo genótipo podem ter níveis variados de sintomas e envolvimento de sistemas orgânicos^{7,8} e que

mesmo pacientes com atividade α -Gal $\geq 20\%$ podem ter doença multiorgânica grave.⁹ Portanto, o uso dos termos "clássico" e "não clássico" não é universalmente aceito². A Tabela 1 apresenta os fenótipos da doença.

Tabela 1. Fenótipos da doença de Fabry

Fenótipo	Características
Doença de Fabry clássica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocorre em homens com espectro completo de sintomas (disfunção neurológica, cerebrovascular, cutânea, renal, cardiovascular, auditiva, gastrointestinal) ▪ Geralmente tem início precoce ▪ Atividade de α-Gal A geralmente ausente ou muito baixa ▪ Mulheres também podem ter a doença clássica
Doença de Fabry variante, atípica ou de início tardio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ As manifestações podem ser limitadas principalmente a 1 sistema de órgãos, mas um espectro completo de sintomas também pode aparecer com o início tardio ▪ Atividade residual de α-Gal A presente (2% a 20% do normal) ▪ Geralmente tem início tardio (por exemplo, na quarta a sexta décadas) ▪ Mais prevalente que a doença de Fabry clássica
Variante cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Manifesta-se com cardiomiopatia hipertrófica não obstrutiva e IM ▪ Variante mais amplamente relatada
Variante renal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A doença renal se apresenta na meia-idade e progride para doença renal terminal (DRT)
Mulheres com doença de Fabry	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normalmente, um início tardio dos sintomas (idade média de 20 anos) ▪ Os sintomas podem variar de muito leves a graves. ▪ Pode apresentar-se como fenótipo clássico em tenra idade

α -Gal A=alfa-galactosidase A; DRT=doença renal terminal; GI=gastrointestinal; IM=infarto do miocárdio. Fontes: Germain, 2010; El-Abassi, 2014; Sivley, 2013; Deegan et al, 2006^{2,3,5,10}

1.2 Características clínicas e curso da doença

A maioria dos pacientes com doença de Fabry permanece clinicamente assintomática durante os primeiros anos de vida, embora o acúmulo de GB-3 e outros substratos da doença comece no útero.^{2,3,5} Em uma análise de 1.765 pacientes do Registro Fabry, a média de idade de início dos sintomas foi de 9 anos nos homens e 13 anos nas mulheres (ver Tabela 2 e Figura 2), embora exista considerável variabilidade entre os pacientes.^{2,4,11}

As manifestações mais precoces geralmente envolvem o sistema nervoso e o sistema gastrointestinal (GI).^{2,4} Por exemplo, uma criança do sexo masculino pode apresentar alguma combinação de dor ardente nas extremidades, diarreia, náusea, vômito e pequenas lesões roxas avermelhadas na pele (angioqueratomas) nas nádegas, coxas, umbigo ou virilha, além de outros sintomas.²

Tabela 2. Manifestações da doença de Fabry iniciadas por idade em 1.765 pacientes

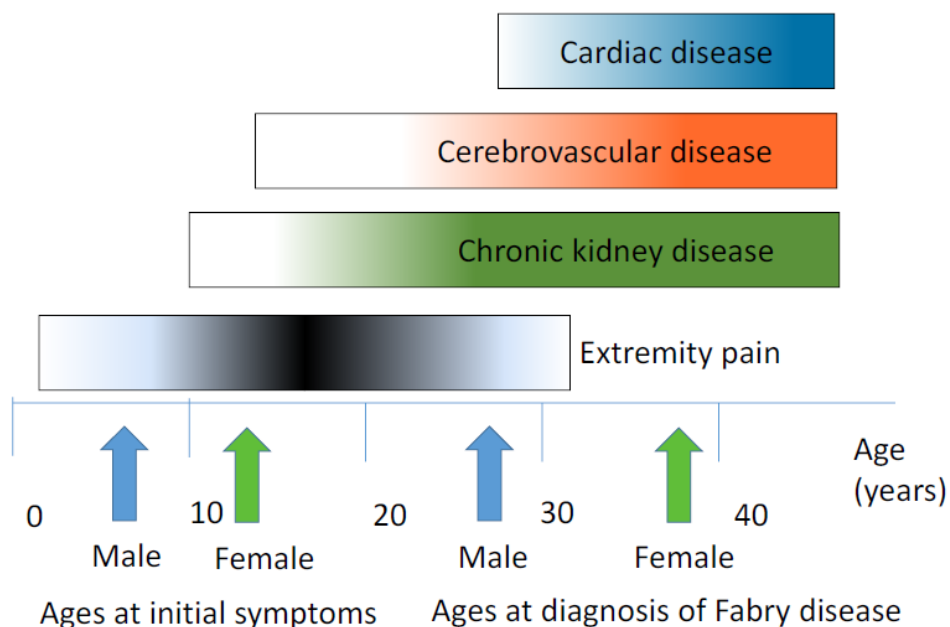
Manifestações	Homens (n=713)		Mulheres (n=430)	
	mediana da idade de início	% com sintomas	mediana da idade de início	% com sintomas
Neurológicas (exceto dor)	8 anos	12%	12 anos	12%
GI	8 anos	19%	14 anos	13%
Manifestações	Homens (n=713)		Mulheres (n=430)	
	mediana da idade de início	% com sintomas	mediana da idade de início	% com sintomas
Dor	9 anos	62%	10 anos	41%
Cutâneas	9 anos	31%	17 anos	12%
Oftalmológicas	9 anos	11%	16 anos	12%
Cerebrovasculares	10 anos	5%	26 anos	4%
Respiratórias	11 anos	3%	30 anos	2%
Cardiovasculares	12 anos	13%	32 anos	10%
Renais	20 anos	17%	28 anos	11%

GI=gastrointestinal. Fonte: Eng et al, 2007⁴

Na variante clássica do espectro da doença, o número e a gravidade dos sintomas aumentam à medida que a doença progride e o GB-3 se acumula.^{2,5,12}

A Figura 2 mostra o início e a progressão de algumas manifestações chave da doença de Fabry, com o gradiente mais escuro indicando doença mais grave.¹¹ O número de sistemas orgânicos envolvidos aumenta com a idade em homens e mulheres.¹³ Na idade adulta, sintomas graves envolvendo os sistemas renal, cardíaco e cerebrovascular muitas vezes se desenvolvem.^{2,6}

Figura 2. Início e progressão típicos dos sintomas na doença de Fabry



Fonte: Kusano et al, 2014¹¹

Bloco Azul: Doença Cardíaca

Bloco laranja: Doença cerebrovascular

Bloco verde: Doença renal crônica

Bloco cinza: Dor nas extremidades

Seta azul: Homem

Seta verde: Mulheres

Eixo horizontal: Idade (anos)

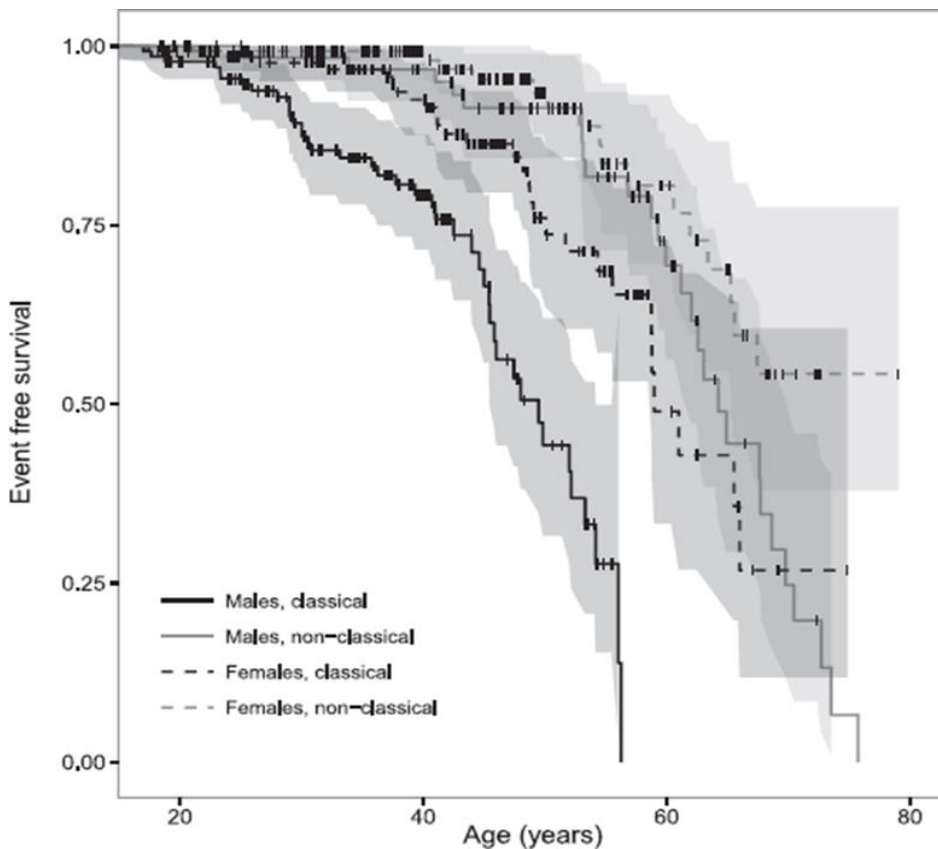
Legenda 1: idades com sintomas iniciais

Legenda 2: idades no diagnóstico da doença de Fabry

Uma progressão semelhante da doença, mas alterada para mais tarde na vida e potencialmente com menor quantidade de eventos clínicos ou eventos clínicos menos graves, geralmente ocorre em pacientes do sexo feminino ou do sexo masculino com início tardio ou não clássico.^{2,4,13-16} Por exemplo, um estudo

retrospectivo de história natural de pacientes adultos (n=499) da Alemanha, Reino Unido e Holanda observou que homens com doença clássica apresentaram uma taxa mais alta de eventos cardíacos, neurológicos e renais, pior função renal e desfechos cardíacos mais comprometidos em comparação com homens com doença não clássica e mulheres, independentemente do fenótipo.¹⁶ Os eventos clínicos ocorrem mais cedo (ou seja, a sobrevida livre de eventos é menor) em homens com doença clássica (Figura 3), com possível progressão do comprometimento renal e cardíaco (eventos em pacientes com doença de Fabry).¹⁶

Figura 3. Sobrevida livre de eventos em pacientes com doença de Fabry estratificada por sexo e fenótipo



As áreas sombreadas representam o Intervalo de confiança de 95%. Fonte: Arends et al, 2017¹⁶

Eixo vertical: Sobrevida livre de evento

Eixo Horizontal: idade (anos)

Linha 1: homens, clássico

Linha 2: homens, não clássico

Linha 3: mulheres, clássico

Linha 4: mulheres, não clássico

A doença de Fabry pode apresentar uma variedade de manifestações e o tipo e a gravidade das manifestações podem variar significativamente entre os pacientes (Tabela 1 e Tabela 2).^{2,3} A heterogeneidade da apresentação da doença é tal que muitas vezes o diagnóstico é atrasado ou equivocado.^{12,13} Alguns sintomas, no entanto, como angioqueratoma e verticilata da córnea, que são lesões em formato de espiral na córnea, são marcas características da doença de Fabry e a conscientização dos médicos sobre seu significado podem ajudar no diagnóstico.^{2,5}

A frequência de diferentes manifestações avaliadas em 366 pacientes incluídos no *Fabry Outcome Survey* é apresentada na Tabela 3.¹³

Tabela 3. Frequência de manifestações em 366 pacientes com doença de Fabry

Manifestações	% dos homens com manifestação (n=201)	% de mulheres com manifestação (n=165)
Neurológicas	84%	79%
Dor neuropática	76%	64%
Dermatológicas	78%	50%
Cardíacas	69%	65%
HVE	46%	28%
Ocular	62%	53%
Auditivas	57%	47%
GI	55%	50%
Renais	50% (todos os pacientes)	-
Proteinúria	44%	33%
DRT	17%	1%
Vasculares	45%	35%
Fadiga	24%	28%
Derrame ou AIT	12%	27%

DRT=doença renal terminal; GI=gastrointestinal; HVE=hipertrofia ventricular esquerda; AIT=ataque isquêmico transitório. Fonte: Mehta et al, 2004¹³

Mesmo pacientes com atividade residual de α -Gal A substancial ($\geq 20\%$) ainda apresentam sintomas significativos em múltiplos órgãos e sistemas. Um estudo em 61 pacientes do sexo masculino e 116 do sexo feminino com $\geq 20\%$ de atividade residual de α -Gal A (mediana de 51%) mostrou que 20% dos pacientes do sexo feminino e 23% dos pacientes do sexo masculino apresentavam sintomas em 2 sistemas orgânicos e 44% dos pacientes do sexo feminino e 30% dos pacientes do sexo masculino apresentaram sintomas em vários sistemas orgânicos.⁹

A doença de Fabry tem um curso progressivo, com diferentes gravidades e qualidades de sintomas.^{2,5,6,11-13} Em um estudo com 108 pacientes, análises multivariadas sugeriram que a presença de perda de audição e, em uma extensão menor, anormalidades do suor eram preditivas de grandes complicações dos órgãos, especificamente doença cardíaca, comprometimento renal e complicações cerebrais.¹⁷

Os parágrafos a seguir descrevem em detalhes os principais sintomas da doença de Fabry. Os pacientes podem apresentar todos os sintomas, sendo que o início e a ordem de apresentação dos mesmos variam muito entre os pacientes, assim como a gravidade.^{2,3} Desta forma, é importante os pacientes terem acesso a uma avaliação completa para detectar complicações potenciais, independentemente de sua apresentação, para que os médicos estejam cientes das marcas características aparentemente menores da doença de Fabry que podem indicar maior morbidade à medida que a doença progride.

1.2.1 Sintomas neurológicos

A neuropatia periférica é uma característica precoce comum da doença de Fabry; os sintomas incluem dor neuropática (bilateral) começando nas palmas das mãos e nas solas dos pés, sensação de temperatura reduzida nas mãos e nos pés, tolerância reduzida ao frio e percepção vibratória reduzida.^{2,3,5} Como demonstrado na Tabela 3, a dor neuropática foi um dos sintomas mais comuns em um estudo de 366 pacientes da *Fabry Outcome Survey*.¹³ A dor pode ser episódica ou crônica. A dor episódica (denominada crise de Fabry) é

caracterizada pela dor em queimação que começa nas extremidades (por exemplo, palmas das mãos e plantas dos pés) que podem se tornar suficientemente graves para confinar o paciente ao leito.^{18,19} Os pacientes podem necessitar de opioides ou anticonvulsivantes para o controle da dor e, às vezes, necessitam de hospitalização.²⁰ Essas crises podem ser precipitadas por exercício, fadiga e outros fatores, ocorrem de 4 a 6 vezes por ano e podem durar de horas a semanas.²¹ A dor crônica é composta por parestesias de formigamento e queimação.^{2,3,5,20} Em muitos casos, a dor não é reconhecida como sintoma da doença de Fabry, o que leva a atrasos em seu diagnóstico, às vezes até que a criança seja um adulto com doença mais grave.²¹

Os sintomas neurológicos também podem envolver o sistema nervoso autônomo. As manifestações podem incluir formação reduzida de saliva e lágrimas, anidrose ou hipoidrose (sudorese ausente ou reduzida), disritmia cardíaca, constrição pupilar comprometida e dismotilidade intestinal.^{3,18} Hipotensão e síncope ortostática foram relatadas em alguns pacientes com doença avançada.^{3,18}

Distúrbios psiquiátricos e problemas sociais também foram observados em pacientes com doença de Fabry, embora os dados sejam limitados.^{2,5} Na maior pesquisa realizada sobre os distúrbios psiquiátricos em pacientes com doença de Fabry (184 de 296 pacientes respondendo), respostas consistentes com depressão clinicamente significativa foram relatadas por 46% dos pacientes, incluindo 28% com depressão clínica grave.²² Os dados de dois estudos menores são semelhantes. Em um desses estudos (n=30), 58% tiveram escores indicando depressão e 39% tiveram escores consistentes com transtorno de ansiedade generalizada limítrofe ou plena.²³ No outro estudo (n=16), 10/16 pacientes apresentaram sintomas depressivos.²⁴ No entanto, acredita-se que a depressão seja uma reação aos sintomas da doença de Fabry, e não um sintoma da própria doença.²⁵ Além disso, como os sintomas graves e generalizados da doença de Fabry podem afetar todos os aspectos da vida diária, acredita-se que eles possam prejudicar o funcionamento social e adaptativo, causando problemas nas interações sociais, frequência escolar, participação esportiva e oportunidades de emprego.^{5,23}

Além disso, existem alguns dados limitados mostrando que a doença de Fabry pode afetar alguns aspectos da função cognitiva. Uma metanálise sugere que a função executiva, a velocidade de processamento de informações e a atenção podem ser prejudicadas em pacientes com doença de Fabry.²⁵

1.2.2 Doença cardiovascular

Os sintomas cardíacos são relatados entre 40% e 60% dos pacientes com doença de Fabry, com início geralmente na terceira a quarta décadas de vida.^{2,3} Ou seja, os pacientes com doença de Fabry sofrem de doença cardiovascular (DCV) muito mais cedo do que os indivíduos da população em geral. As DCVs são uma das principais causas de redução da expectativa de vida de pacientes com doença de Fabry não tratados.²

Sintomas de envolvimento cardiovascular incluem: palpitações, dor no peito e dispneia. No entanto, alguns pacientes são assintomáticos, embora os substratos da doença estejam se acumulando nos cardiomiócitos e nas células endoteliais das artérias e capilares.²⁶ Outras manifestações podem incluir regurgitação na válvula mitral e anormalidades no eletrocardiograma (ECG).²⁶

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE), um aumento na massa do ventrículo esquerdo (VE) que resulta em disfunção cardíaca, é um achado importante em pacientes com doença de Fabry.²⁶ A HVE tem demonstrado ser o maior fator de risco para eventos graves de DCV em pacientes com doença de Fabry.²⁷ A HVE, indicada por um aumento da massa do ventrículo esquerdo (MVE), pode ser detectada pela ecocardiografia. Para corrigir diferenças no tamanho do coração em indivíduos de diferentes tamanhos corporais, a MVE (em gramas) é dividida pela altura (em metros) ou pela área da superfície corporal (em metros quadrados) para calcular o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE).²⁸ O IMVE aumentado está associado ao excesso de eventos cardiovasculares, incluindo doença cardíaca coronária.²⁹⁻³¹

Uma mudança patológica chave que ocorre com a HVE é a substituição do tecido miocárdico por tecido fibrogorduroso e, com o tempo, esse processo progride

para insuficiência cardíaca congestiva (ICC).^{2,3} e assim ocorre isquemia do miocárdio, resultando em infarto do miocárdio (MI).²⁷ Também podem ocorrer arritmias graves, resultando em morte cardíaca súbita.² Por exemplo, a associação de massa do VE e hipertrofia com o risco de morte súbita foi demonstrada em uma análise de 3.661 indivíduos do Framingham Heart Study acompanhados por 14 anos.³⁰ Para cada incremento de 50 g/m² na massa do VE, a taxa de risco (HR) ajustada pelo fator de risco para morte súbita foi de 1,45 (95%IC:1,10;1,92; p=0,008). Após excluir os primeiros 4 anos de acompanhamento, o aumento da massa do VE conferiu um risco a longo prazo de morte súbita (HR 1,53, 95%IC; 1,01; 2,28; p=0,047). Tsao et al (2015) em estudo com 1.715 pacientes sem DCV prevalente e que foram acompanhados por 8,4 anos (mediana), descreve o uso preditivo do IMVE para eventos adversos de DCV.³¹ O estudo mostrou que um aumento de 10g/m² do IMVE estava associado a risco significativamente maior para a incidência de eventos cardiovasculares, incluindo a morte.

Reduções na massa do VE, como demonstrado pela avaliação do IMVE, demonstraram reduzir o risco de eventos cardiovasculares em pacientes na população em geral.³²⁻³⁷ Foi demonstrado que reduções na massa do VE melhoram os desfechos na doença de Fabry.³⁸⁻⁴⁰

No entanto, o envolvimento cardíaco pode se manifestar em pacientes com ou sem HVE, com acúmulo de GB-3, fibrose e comprometimento do fluxo sanguíneo cardíaco ocorrendo antes de tais manifestações, como a HVE.^{16,41,42}

Como observado anteriormente, alguns pacientes têm mutações α -Gal A associadas a um fenótipo predominantemente cardíaco de início tardio da doença de Fabry. Por exemplo, um estudo de pacientes (n=381) com doença de Fabry de início tardio identificou HVE em 67% dos homens e 32% das mulheres >40 anos.⁴¹ No entanto, um estudo de 207 pacientes (72% com o fenótipo clássico e 28% com o fenótipo cardíaco) mostrou que os sintomas cardíacos e sua progressão não eram diferentes entre os grupos dos fenótipos clássico e cardíaco.⁷

1.2.3 Doença renal

O comprometimento renal progressivo é uma característica proeminente da doença de Fabry. A insuficiência renal é a principal causa de morte em pacientes não tratados que não receberem hemodiálise crônica ou transplante renal.^{2,43,44}

Numerosas células e tecidos renais são danificados pelo acúmulo de GB-3, conforme descrito na Tabela 4.^{2,3} Dois achados chave resultando da acumulação de GB-3 são glomerulosclerose (formação de tecido cicatricial nas unidades filtrantes do rim) e fibrose intersticial (substituição do tecido funcional por tecido fibrótico); ambas são alterações irreversíveis no rim que levam à disfunção renal.⁴³ A doença renal geralmente se manifesta pela primeira vez na infância e adolescência com hiperfiltração glomerular.⁴³

Microalbuminúria, seguida de proteinúria e níveis séricos elevados de creatinina são observados na segunda a terceira décadas e a azotemia ocorre da terceira a quinta décadas.^{2,3} Em um estudo de 462 pacientes adultos não tratados (74% mulheres), a relação proteína/creatinina na urina foi um bom preditor da progressão da doença renal.⁴⁵ Nos homens, a doença renal terminal (DRT) geralmente se desenvolve da terceira a quinta décadas.^{2,3}

A presença de insuficiência renal antes do início do tratamento pode estar associada a desfechos piores. Por exemplo, um estudo retrospectivo longitudinal de 54 pacientes adultos (28 mulheres) descobriu que a função renal moderadamente comprometida antes do início da TRE previa piores desfechos renais, cardíacos e neurológicos a longo prazo com a TRE.⁴⁶ Os danos renais também predizem doenças cardiovasculares: em um estudo de 10 anos com 25 pacientes do sexo masculino tratados com TRE, a presença de DRT foi o mais forte preditor de progressão da doença cardíaca.⁴⁷

1.2.4 Doença cerebrovascular

A doença cerebrovascular precoce é uma complicação comum em pacientes adultos com doença de Fabry. Manifestações incluem dores de cabeça, vertigem e tontura, bem como condições mais graves como acidentes isquêmicos transitórios (AITs), derrames Isquêmicos e demência vascular.^{2,3} Em uma análise de 388 pacientes (56% homens) na *Fabry Outcome Survey*, 51 pacientes (13%) tiveram ou um derrame ou AIT, incluindo 12 homens e 10 mulheres com idades menores do que 44 anos.⁴⁸ Comparada com a população geral, a frequência do derrame foi cerca de 12 vezes maior em homens de 25 a 44 anos de idade.⁴⁸ Em outro estudo (n=43), 24% dos pacientes masculinos e 28% das pacientes femininas tiveram ou um AIT ou um derrame; um total de 64% dos pacientes masculinos e 72% das pacientes femininas apresentaram achados anormais na ressonância magnética cerebral.⁴⁹

Por vezes, a doença de Fabry é encontrada incidentalmente quando um paciente sofre um AVC. Por exemplo, uma revisão de 9 estudos constatou que a prevalência da doença de Fabry variou de 0,4% a 2,6% em pacientes com AVC por qualquer causa (5 estudos com 7.143 pacientes) e de 0,6% a 11,1% em pacientes com AVC de causa desconhecida (5 estudos com 1.230 pacientes).⁵⁰

1.2.5 Disfunção gastrointestinal

Como observado anteriormente, os sintomas gastrointestinais podem aparecer pela primeira vez na infância e persistir até a idade adulta.² Em uma revisão de 342 pacientes não tratados com TRE, os sintomas gastrointestinais foram relatados em 52% dos pacientes e foram mais frequentes em crianças do que em adultos (60,8% vs 49,8%). Os sintomas mais frequentes foram dor abdominal, diarreia, constipação, náusea e vômito. Eles geralmente ocorrem após as refeições, às vezes tornando as crianças relutantes em comer.²⁰ Esses sintomas gastrointestinais podem levar à anorexia e perda de peso.^{2,20} Sintomas gastrointestinais não explicados em um paciente que ainda não foi diagnosticado com doença de Fabry podem levar a uma variedade de investigações para descobrir suas causas.²⁰

1.2.6 Manifestações cutâneas

Manifestações cutâneas são uma característica precoce e comum da doença de Fabry.² A mais comum delas, o angioqueratoma, são pequenas lesões cutâneas roxo-avermelhadas, elevadas, que ocorrem isoladamente ou em grupos, mais frequentemente no tronco, membros, umbigo e genitais, e às vezes em outras áreas, como cabeça, rosto e mucosa oral.^{2,51}

O angioqueratoma aparece pela primeira vez em crianças entre 5 e 13 anos de idade ou mais e pode aumentar em tamanho e número com a idade.^{2,5,51} Outras características dermatológicas incluem angiomas maculares (similares a angioqueratomas, mas com pouca ou nenhuma pele espessa), e telangiectasia (vasos dilatados que aparecem como linhas na pele), edema periférico e linfedema.⁵¹ Em uma revisão com 714 pacientes (48% homens) com doença de Fabry, foram relatadas manifestações cutâneas em 78% dos homens e 50% das mulheres e angioqueratomas em 66% dos homens e 36% das mulheres.⁵¹

1.2.7 Sintomas respiratórios

Os sintomas respiratórios, incluindo dispneia, tosse crônica e chiado no peito, são comuns em pacientes com doença de Fabry e pioram com a idade.^{2,5} Em um estudo com 50 pacientes (23 homens), 84% mostraram anormalidades nos testes de função respiratória; obstrução leve a grave das vias aéreas foi relatada em 61% dos homens e 26% das mulheres.⁵²

1.2.8 Sintomas oculares

As opacidades da córnea são manifestações comuns e precoces da doença de Fabry.² A característica mais marcante são os verticilados da córnea, lesões em forma de espiral na córnea que ocorrem em praticamente todos os pacientes aos 10 anos de idade e até mais cedo em homens com doença clássica.⁵ Outras características comuns incluem catarata, tortuosidade dos vasos conjuntivais e retinianos e síndrome do olho seco.^{2,5} As opacidades da córnea e a tortuosidade de vasos geralmente não estão associadas a sintomas visuais.²

1.2.9 Outras manifestações

Outras manifestações da doença de Fabry podem incluir:

- osteopenia e osteoporose, as quais foram associadas a fraturas lombares^{2,19,53}
- sintomas auditivos, incluindo perda auditiva neurossensorial progressiva, surdez súbita e zumbido^{5,54}
- sintomas vestibulares, incluindo tontura e vertigem rotacional debilitante⁵
- citopenias periféricas leves; a anemia em particular é comum.^{2,5}
- sinais e sintomas osteomusculares, incluindo intolerância ao exercício, membros inferiores anormalmente delgados, pé de Charcot, linfedema e gota¹⁹

1.3 Etiologia e fisiopatologia

A doença de Fabry resulta de uma mutação em um único gene, o gene *GLA*. Como discutido acima, esse gene codifica a α -Gal A, uma enzima que decompõe os glicoesfingolipídios nos lisossomos celulares.^{3,55,56} Uma mutação patogênica do *GLA* resulta em uma redução completa ou parcial na atividade da α -Gal A. O grau em que a atividade da α -Gal A é reduzida determina a gravidade da doença.^{2,5} Por exemplo, homens com doença de Fabry clássica podem ter níveis baixos ou muito baixos da atividade da α -Gal A e homens com fenótipos variantes geralmente têm atividade enzimática mais alta, mas ainda abaixo do normal.³ Pacientes do sexo feminino podem ter níveis que variam de deficiente a normal devido à inativação do X (lyonização), processo no qual um cromossomo X é aleatoriamente inativado em cada célula, produzindo uma mistura de células com expressão normal selvagem da α -Gal A e células expressando α -Gal A mutante.³

Mais de 1.000 mutações patogênicas diferentes do gene *GLA* foram descritas, incluindo mutações de *splicing*, mutações pontuais *missense* e *nonsense*, deleções grandes e pequenas e inserções pequenas.^{3,57,58} Muitas mutações são únicas, ocorrendo em apenas uma ou em poucas famílias.^{2,44} O grande número

de mutações e a ampla variedade e variabilidade de características clínicas dificultaram a associação de mutações específicas a fenótipos específicos.⁶

Normalmente, a α -Gal A é produzida no retículo endoplasmático e transportada para o lisossomo, onde catalisa a decomposição de compostos glicosfingolípídios, como GB-3 e globotriaosilifingosina (Lyso-GB3).^{6,56} A função de qualquer proteína é parcialmente determinada por sua estrutura tridimensional. As mutações patogênicas GLA mais comuns levam ao desdobramento da proteína α -Gal A, o que impede que ela transite do retículo endoplasmático para o lisossomo.^{6,55} Conseqüentemente, GB-3, Lyso-GB3 e outros glicosfingolípídios acumulam progressivamente, eventualmente danificando a célula e interrompendo a função celular.^{2,5,6}

Muitos tipos de células são afetados e vários processos fisiopatológicos estão envolvidos. Tradicionalmente, pensa-se que o acúmulo de substratos da doença leva à oclusão dos vasos e à isquemia tecidual, que por sua vez leva à fibrose (substituição das células normais por tecido fibrótico).^{59,60} Atualmente, acredita-se que o acúmulo de substratos da doença também promova a liberação de mediadores secundários pelas células afetadas.⁶⁰ Esses numerosos mediadores secundários resultam em inflamação e em uma variedade de outros efeitos, produzindo, por fim, danos aos órgãos (Tabela 4).^{3,59-61} As variadas respostas fisiológicas ao acúmulo de GB-3 aumentam a heterogeneidade da apresentação da doença e também contribuem para a progressão da mesma.⁶²

Tabela 4. Achados fisiopatológicos na doença de Fabry

Sistemas/Órgãos	Tipos de células potencialmente afetadas	Achados fisiopatológicos selecionados
Rim	Podócitos, endotélio glomerular, epitélio da cápsula de Bowman, alças de Henle e túbulo distal, músculo liso arterial e arteriolar, endotélio, células intersticiais	Esclerose glomerular, atrofia tubular, fibrose intersticial
Coração	Cardiomiócitos, células do sistema de condução, células endoteliais vasculares e de músculo liso, fibrócitos valvares	Hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, estenose de vasos epicárdicos, placas ateroscleróticas, complicações trombóticas e tromboembólicas
Neurológico	Células endoteliais neurovasculares, neurônios no sistema nervoso central e sistema nervoso periférico, incluindo raiz dorsal e gânglios autonômicos	Lesão isquêmica e falha metabólica, resultando em ruptura funcional das células neuronais e perda de pequenas fibras mielinizadas e não mielinizadas
Dermatológico	Células endoteliais vasculares, células musculares lisas, fibroblastos, glândulas sudoríparas	Enfraquecimento da parede capilar e ectasia vascular na epiderme, estreitamento de pequenos vasos sanguíneos ao redor das glândulas sudoríparas
Oftalmológico	Células epiteliais na córnea, cristalino, células endoteliais vasculares	Estrias no epitélio da córnea, vasculopatia conjuntival e retiniana, oclusão da artéria central da retina, secreção lacrimal reduzida
Pulmonar	Células epiteliais das vias aéreas, células endoteliais vasculares, células do músculo liso	Estreitamento das vias aéreas, bloqueio capilar
GI	Células endoteliais vasculares no intestino delgado, cólon e reto; Células do músculo liso; gânglios nervosos autonômicos na parede intestinal; pequenos neurônios não mielinizados	Estreitamento de pequenos vasos sanguíneos mesentéricos
Auditivo	Células endoteliais vasculares, células do músculo liso, células ganglionares	Estreitamento ou oclusão total dos vasos cocleares; neuropatia auditiva isquêmica

Fonte: Eng et al, 2006⁵⁹ GI - gastrointestinal

Como o gene GLA está no cromossomo X, homens e mulheres têm um risco diferente de herdar a doença de Fabry de um dos pais afetados. Para os filhos de um pai afetado, a mutação Fabry será herdada por todas as filhas, mas não pelos filhos (que não herdam o cromossomo X do pai). Para os filhos de uma mãe afetada (descrita como heterozigótica porque ela possui uma mutação em 1 de seus 2 cromossomos X), tanto filhas quanto filhos têm 50% de chance de herdar a mutação, uma vez que cada um herda 1 dos 2 cromossomos X da mãe.⁵

Comparadas aos homens com doença clássica, as mulheres que herdam um gene mutado tendem a apresentar sintomas mais tarde e um curso mais prolongado da doença.³ Além disso, existe uma grande variabilidade na expressão da doença em mulheres, variando de assintomáticas a sintomas tão graves quanto em homens com doença clássica.² Isso se deve, como observado anteriormente, à inativação do X (lyonização).³ Na doença de Fabry, a inativação diferenciada do X em tecidos e órgãos resulta em maior ou menor expressão do cromossomo portador do gene mutado; sendo a maior expressão do gene mutado refletida na atividade reduzida de α -Gal A e maior gravidade da doença.^{3,63}

1.4 Mortalidade

Em pacientes com doença de Fabry, o acúmulo de GB-3, Lyso-GB3 e outros glicosíngolipídios nas células seguidos por processos secundários que danificam os tecidos levam a danos progressivos nos órgãos e redução da expectativa de vida.^{2,5} Vários estudos têm relatado sobre a mortalidade em pacientes com doença de Fabry antes do advento da TRE em 2001.

- Em um estudo com 98 pacientes do sexo masculino, a sobrevida mediana foi de 50 anos, ou cerca de uma redução de 20 anos na sobrevida em comparação com a população geral. Um acentuado declínio na sobrevivência começou após os 35 anos. As causas predominantes de morte foram insuficiência renal e acidente vascular cerebral.²⁰

- Em um estudo com 60 pacientes mulheres, a sobrevida média foi de 70 anos, ou uma redução de cerca de 15 anos na sobrevida comparada com a população geral. Um declínio gradual na sobrevivência começou por volta dos 35 anos. Vinte e oito por cento morreram de derrame.⁶⁴
- Em uma revisão retrospectiva de 447 pacientes (62% do sexo masculino), a sobrevida média em 20 pacientes do sexo masculino que morreram foi de cerca de 59 anos. A média de idade no primeiro evento renal, cardíaco, acidente vascular cerebral ou morte foi de cerca de 41 anos nos homens e 53 anos nas mulheres.⁶⁵

Um estudo baseado no *Fabry Outcome Survey* relatou dados de mortalidade de 1.453 pacientes com doença de Fabry, a maioria dos quais havia recebido TRE em algum momento durante o curso de sua doença.⁶⁶ A idade média de óbito foi de 51,8 anos em 43 pacientes do sexo masculino e 64,4 anos em 7 do sexo feminino. A doença cardíaca foi a causa mais comum de morte em homens e mulheres. As seguintes causas mais frequentes em homens incluíam doença renal, doença cerebrovascular e infecção. O estudo também incluiu dados de 181 familiares afetados de pacientes da pesquisa, muitos dos quais morreram antes que a TRE se tornasse disponível. A principal causa de morte em parentes do sexo masculino afetados foi doença renal, seguida por doença cardíaca e doença cerebrovascular. Nos familiares do sexo feminino afetados, as principais causas foram doença cerebrovascular e cardíaca, seguidas de malignidade e doença renal.

1.5 Epidemiologia

A doença de Fabry é a glicosíngolipidose mais comum no mundo. A incidência de indivíduos hemizigóticos é de 1 para cada 117.000 indivíduos⁶⁷, embora algumas pesquisas de triagem neonatal sugiram que a incidência pode ser tão alta quanto 1 em 3.100.⁶⁸ A prevalência da doença é estimada em 0,21 a 0,85 casos por 100.000 habitantes, em estudos realizados no Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia e Holanda.⁶⁹ Estudos ingleses baseados em registros de todos os casos entre 1980 e 1995 relatam a prevalência de 0,27 e 0,29 casos por

100.000 habitantes em homens e mulheres, respectivamente.⁷⁰ Tais estudos, no entanto, certamente não consideram o número real de mulheres afetadas, uma vez que as manifestações clínicas são muito variáveis e o diagnóstico através da mensuração de α GAL-A não é um bom indicador nesse grupo, portanto, acabam sendo diagnosticadas apenas quando um paciente do sexo masculino é encontrado na família.⁷¹

Não existem estudos brasileiros que apresentem a epidemiologia da doença. A CONITEC, no relatório de recomendação nº 384, alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry, apresentou dados de um Centro de Referência para o Diagnóstico de Erros Inatos do Metabolismo, do Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (LREIM-HCPA), no qual, de 1982 a 2016, foram diagnosticados 109 indivíduos do gênero masculino com Doença de Fabry, sendo que 7 ainda aguardavam confirmação na época.⁷² No entanto, neste estudo não existem dados de pacientes do gênero feminino, portanto, estima-se que o número total de pacientes brasileiros seja bem superior.⁷²

Martins et al (2013)⁷³ publicaram dados baseados no *Fabry Registry*, no qual foram computados 136 casos brasileiros da doença de Fabry, mas sabe-se que esse número também está subestimado.

1.6 Diagnóstico

O diagnóstico da doença de Fabry pode ser difícil devido à grande variedade de sintomas experimentados por pacientes individuais.² Como as manifestações clínicas da doença de Fabry geralmente se assemelham às de outras doenças mais comuns, um diagnóstico diferencial cuidadoso é importante para permitir o início imediato do tratamento apropriado.² No entanto, como observado anteriormente, angioqueratoma e verticilato de córnea (que são lesões em forma de espiral na córnea), embora sintomas aparentemente menores, são características próprias da doença de Fabry e o conhecimento do médico quanto ao seu significado pode ajudar no diagnóstico.^{2,5}

Os diagnósticos errados a serem descartados incluem muitos relacionados à dor crônica, conforme listado na Tabela 5.^{2,3,13}

Tabela 5. Erros comuns no diagnóstico e diagnóstico diferencial para a doença de Fabry

Diagnósticos diferenciais	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enxaqueca abdominal ▪ Doença celíaca (particularmente no sexo feminino) ▪ Sensibilização Central ▪ Dor de cabeça diária crônica ▪ Doença de Lyme crônica ▪ Fadiga crônica ou funcional ▪ Dermatomiosite ▪ Eritromelalgia ▪ Fibromialgia ▪ Dores crescentes (um diagnóstico errôneo frequente em crianças) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Síndrome do intestino irritável ▪ Depressão grave ▪ Doença de Meniere ▪ Esclerose múltipla (particularmente em mulheres) ▪ Síndrome da dor miofascial ▪ Doença de Osler ▪ Síndrome de amplificação da dor ▪ Doença de Raynaud ▪ Febre reumática ▪ Artrite reumatóide ▪ Lúpus eritematoso sistêmico

Fonte: Germain, 2010; Mehta et al, 2004; El-Abassi, 2014.^{2,3,13}

A base para o diagnóstico da doença de Fabry difere para homens e mulheres, conforme descrito na Tabela 6.^{2,3,74}

- Homens: testes bioquímicos que revelam atividade deficiente de α -Gal A são diagnósticos da doença de Fabry; isso geralmente é confirmado com testes genéticos para identificar uma mutação GLA.
- Mulheres: o diagnóstico com base na atividade da α -Gal A não é possível porque os níveis podem ser normais; teste genético para identificar uma mutação GLA é necessário.

Tabela 6. Base para o diagnóstico da doença de Fabry em homens e mulheres

Homens	Mulheres
Sinais e sintomas	O diagnóstico com base em manifestações é mais desafiador devido ao amplo espectro que pode ser exibido
Diagnóstico confirmado por atividade α -Gal A muito baixa ou inexistente em leucócitos, plasma ou fibroblastos. Atividade residual considerável pode estar presente, mas ainda estará claramente abaixo do normal; podem ocorrer falsos positivos nas análises de amostras de plasma e, portanto, devem ser confirmados pelo teste de leucócitos	O diagnóstico com base na atividade da α -Gal A é mais desafiador porque os níveis podem variar de abaixo do normal ao normal
Concentrações aumentadas de GB-3 e Lyso-GB3 no plasma e na urina. O GB-3 urinário pode não estar elevado em pacientes com variantes de início tardio ou certas mutações no GLA	Concentrações aumentadas de GB-3 na urina
Mutação patogênica GLA em leucócitos ou gota de sangue seco por fluorometria ou espectrometria de massa	Diagnóstico confirmado por mutação patogênica GLA em leucócitos ou exame da gota seca de sangue por análise molecular
Raramente: armazenamento lisossômico em cardiomiócitos ou células renais por microscopia eletrônica. O procedimento deve ser considerado na presença de atividade residual de α -Gal A	Raramente: armazenamento lisossômico em cardiomiócitos ou células renais por microscopia eletrônica. O procedimento deve ser considerado quando a alteração na sequência do DNA for duvidosa
Raramente: armazenamento lisossômico na pele por microscopia eletrônica. Requer interpretação cuidadosa por um patologista especialista; inclusões semelhantes resultam de distúrbios metabólicos adquiridos	As biópsias de pele são normalmente normais e não ajudam no diagnóstico

α -Gal A=alfa-galactosidase A; DNA=ácido desoxirribonucleico; GLA=gene da alfa-galactosidase A; GB-3=globotriaosilceramida; Lyso-GB3=globotriaosilesfingosina. Fonte: El-Abassi, 2014; Germain, 2010.^{2,3}

Embora normalmente dentro dos limites normais, os marcadores auxiliares também podem ser úteis no diagnóstico, incluindo:²

- anemia
- hiper-homocisteinemia
- colesterol HDL e lipoproteína “a” elevados
- componentes sedimentares urinários contendo GB-3
- peptídeo natriurético B sérico e troponina 1C elevados (na presença de HVE avançada)

Para homens e mulheres, o diagnóstico definitivo (Tabela 7) depende da demonstração de uma mutação GLA .

Tabela 7. Definições de diagnóstico definitivo e incerto da doença de Fabry

Diagnóstico definitivo		Diagnóstico incerto em indivíduos que apresentam um sinal inespecífico da doença de Fabry
Homens	Mulheres	Homens/mulheres
Mutação <i>GLA</i>	Mutação <i>GLA</i>	Todos os pacientes que apresentam um sinal inespecífico da doença de Fabry (por exemplo, HVE, acidente vascular cerebral em tenra idade, proteinúria) que não preenchem os critérios para um diagnóstico definitivo da doença de Fabry e têm mutação <i>GLA</i> não conclusiva (GVUS)
+	+	
Deficiência da enzima α -Gal A Lisossômica $\leq 5\%$ do valor médio de referência em leucócitos	Enzima Lisossômica α -Gal A normal ou deficiente em leucócitos	
+	+	
Um ou mais de A, B ou C:		
<p>A: ≥ 1 sinal ou sintoma característico da doença de Fabry (dor neuropática de Fabry, córnea verticilata ou angioqueratoma agrupado)</p> <p>B: quando disponível, um aumento na Lyso-GB3 plasmática</p> <p>C: membro da família com diagnóstico definitivo da doença de Fabry com a mesma mutação <i>GLA</i></p>		

a-Gal A=alfa-galactosidase A; *GLA*=gene da alfa-galactosidase A; GVUS=variante genética de significado desconhecido; HVE=hipertrofia ventricular esquerda; Lyso-GB3=globotriaosilfingosina.

Fonte: Smid et al, 2014; van der Tol et al, 2014.^{75,76}

Nos casos de diagnóstico incerto da doença de Fabry (definido na Tabela 7), os pacientes devem ser submetidos às avaliações específicas.⁷⁶ No caso da HVE, isso significa que os pacientes devem ser avaliados quanto a baixas voltagens ao ECG (soma da amplitude do complexo QRS em I, II, III <1,5 mV) ou HVE grave (espessura média da parede > 15 mm) com idade <20 anos, os quais excluem o diagnóstico da doença de Fabry. As biópsias do órgão afetado devem ser avaliadas por microscopia eletrônica; padrões característicos de armazenamento lisossômico justificam um diagnóstico definitivo da doença de Fabry.^{75,76}

Nas mulheres, é possível diagnosticar definitivamente a doença de Fabry no pré-natal, até à décima quarta semana de gravidez, avaliando a atividade da α -Gal A no útero.^{2,3} O diagnóstico molecular pode ser usado no lugar de/ou para confirmar o diagnóstico enzimático se houver histórico familiar de doença de Fabry.²

Como observado anteriormente, os sinais e sintomas iniciais comuns da doença de Fabry clássica geralmente se manifestam na infância (dor, febre, incapacidade de suar, fadiga e intolerância ao exercício), mas muitas vezes um diagnóstico não é feito até que a doença progrida por anos ou décadas, momento em que já ocorreu dano aos órgãos. Por exemplo, aproximadamente 20% dos casos de doença de Fabry são diagnosticados por nefrologistas quando os pacientes chegam aos 20 anos, após o processo da doença estar em andamento há anos.⁴⁴ No geral, os atrasos médios no diagnóstico parecem variar de 12 a 20 anos para homens e mulheres.^{13,65,73} Esses atrasos representam a perda de oportunidade para reduzir o impacto desta condição grave e progressiva através do tratamento adequado. Ilustrando isso, o fato de que níveis mais altos de proteinúria basal, associados à idade avançada, foram associados à progressão mais rápida da doença renal.⁶⁵

O diagnóstico mais precoce e o início imediato do tratamento adequado podem retardar a progressão da doença e, portanto, reduzir os recursos de saúde voltados para as graves complicações da doença de Fabry, além de melhorar a qualidade de vida (QV).^{3,65}

O conhecimento do histórico familiar de doença de Fabry pode levar ao reconhecimento mais rápido dos sinais e sintomas, com diagnóstico precoce.⁷⁷ Além disso, os testes genéticos dos membros da família podem ocorrer mediante a identificação do primeiro indivíduo afetado em uma família que traz um distúrbio genético à atenção da comunidade médica, permitindo assim o diagnóstico precoce.²

É encorajado que o tratamento da doença de Fabry seja iniciado logo após o diagnóstico. Um estudo retrospectivo de pacientes (n=598) incluídos na *Fabry Outcome Survey* comparou os períodos de 2001 a 2006 vs 2007 a 2013.⁷⁸ Neste estudo, o intervalo entre o diagnóstico e o início do tratamento diminuiu significativamente em crianças e adultos (ambos $p < 0,001$), que foram os primeiros em suas famílias a serem diagnosticados com doença de Fabry em 2007 a 2013 versus 2001 a 2006.

1.7 Tratamentos recomendados

A doença de Fabry é multissistêmica, por isso requer um gerenciamento abrangente. Até o início dos anos 2000, o tratamento da doença de Fabry era totalmente sintomático e focado no manejo de complicações da doença; desde o uso de medicamentos para sintomas, como dor de origem neuropática, ou procedimentos como hemodiálise para pacientes com doença renal em estágio terminal.^{20,70} O cronograma recomendado de avaliações, objetivos de tratamento e opções de terapia por sistema orgânico estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8. Avaliações recomendadas e opções de tratamento para o manejo dos sintomas da doença de Fabry

	Avaliação	Recomendação	Tratamento e objetivos da terapia
Cardíaco	Palpitações/angina <ul style="list-style-type: none"> Holter e monitoramento de eventos Angiografia coronariana 	Linha de base; a cada 6 meses <ul style="list-style-type: none"> Se arritmia ou palpitações estiverem presentes Se sinais clínicos de angina estiverem presentes 	Os objetivos do tratamento são diminuir a morbidade e mortalidade cardíacas e atrasar a necessidade de marcapasso ou desfibrilador <ul style="list-style-type: none"> Hipertensão: IECAs, BCCs ;Dislipidemia: estatinas; Fibrilação atrial: fármacos antiarrítmicos; Disfunção do endotélio com vasoespasmos e eventos trombóticos: IECAs, BCCB, medicamentos antiplaquetários; Bradicardia ou taquicardia sintomática ou maior grau de bloqueio AV: estimulação cardíaca permanente; obstrução da via de saída do VE: verapamil (tratamento conservador); técnicas intervencionistas (se medidas conservadoras não forem efetivas); doença arterial coronariana: betabloqueadores (monitorar para piora da bradicardia); intervenções; IC: diuréticos; IC avançada: transplante
	Pressão arterial/ritmo cardíaco	Toda visita	
	Ecocardiograma, ECG	Linha de base e a cada dois anos até os 35 anos. Após os 35, a cada ano	
Renal	Eletrólitos séricos; creatinina; ureia <ul style="list-style-type: none"> Urina de 24 horas ou amostra única para medir a relação proteína total/creatinina; albumina/creatinina; sódio; creatinina 	Linha de base e depois: <ul style="list-style-type: none"> Se a DRC estágio 1/2 e > 1g/d de proteinúria, ou DRC estágio 4, a cada 3 meses Se a DRC estágio 3, a cada 6 meses Se a DRC estágio 1/2 e > 1g/d de proteinúria, a cada 12 meses 	Os objetivos da terapia são estabilização da função renal, minimização da excreção urinária de proteínas e albumina e controle da pressão arterial <p>Os objetivos do tratamento variam com base na função renal inicial (por exemplo, TFG basal e proteinúria)</p> <ul style="list-style-type: none"> Proteinúria: IECA e BRAs DRT: diálise ou transplante
Neuro	Exame neurológico; Breve Dor/Inventário de Dor McGill	Linha de base; a cada 6 meses	Os objetivos do tratamento incluem tratamento da dor (por exemplo, necessidade reduzida de medicação para a dor, redução da interferência da dor nas atividades da vida diária) e minimização do risco de AVC e AIT
	Parestesias; fadiga; febre; sudorese; intolerância ao calor/frio; dores nas articulações; sintomas de acidente vascular cerebral; AIT	Linha de base; a cada 6 meses	

Fonte: Eng et al, 2006; Mehta et al, 2010; Nagueh, 2014; Burlina et al, 2011. 18,26,59,79

IECA- inibidor da enzima conversora da angiotensina; BCC- bloqueador de canal de cálcio; AV-atrioventricular; VE- ventrículo esquerdo; ECG- eletrocardiograma; IC- insuficiência cardíaca; DRC(T)- doença renal crônica(terminal); TFG- taxa de filtração glomerular; BRA- bloqueador do receptor da angiotensina; AVC- acidente vascular cerebral; AIT- ataque isquêmico transitório

O tratamento específico, direcionado à causa primária da doença de Fabry, só passou a estar disponível no início dos anos 2000 na forma de terapia de reposição enzimática com a enzima recombinante de α GAL-A. Duas formas de enzimas recombinantes estão disponíveis comercialmente: REPLAGAL® (alfa-agalsidase) e FABRAZYME® (beta-agalsidase), ambas registradas no Brasil. Outras possibilidades terapêuticas, além da TRE, foram estudadas, mas a maioria ainda está em estágio experimental.^{80,81} Em 2019, iniciou-se a comercialização do GALAFOLD® (migalastate), tratamento apresentado nesse dossiê.

1.8 Tecnologias e tratamentos no SUS

Atualmente, não existe tratamento específico para a doença de Fabry financiada de forma oficial no SUS. Os pacientes com doença de Fabry recebendo terapias de reposição enzimática (TREs) REPLAGAL® (alfa-agalsidase) e FABRAZYME® (Beta-agalsidase) conseguem acesso ao tratamento via processo judicial.

Na atual realidade do SUS, para os pacientes que não conseguem este acesso via judicial, os médicos especialistas utilizam recursos do SUS para o gerenciamento das complicações ocasionadas pelos sintomas / manifestações da doença de Fabry e não para seu tratamento específico.

2 Descrição da nova tecnologia

O GALAFOLD® (migalastate) é indicado para o tratamento de longa duração de adultos e adolescentes a partir de 16 anos, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry (deficiência de α -galactosidase A) e que possuam uma mutação suscetível. Todas as informações a seguir são provenientes da bula de GALAFOLD® (migalastate) registrada na ANVISA.

2.1 Mecanismo de ação

Determinadas mutações *GLA* podem resultar na produção de formas mutantes com enrolamentos anormais e instáveis de α -Gal A. O GALAFOLD® (migalastate) é uma chaperona farmacológica desenhada para se ligar de forma seletiva e reversível, com elevada afinidade para sítios ativos de determinadas formas mutantes da α -Gal A, cujos genótipos são referidos como mutações suscetíveis. A ligação do GALAFOLD® (migalastate) estabiliza estas formas mutantes da α -Gal A no retículo endoplasmático e facilita o seu transporte adequado para os lisossomos. Quando nos lisossomos, a dissociação do GALAFOLD® (migalastate) repõe a atividade da α -Gal A, conduzindo ao catabolismo de GB-3 e substratos relacionados.

As mutações *GLA* suscetíveis e não suscetíveis ao tratamento com GALAFOLD® (migalastate) estão descritas na bula do produto, anexa a este processo de submissão.

2.2 Efeitos farmacodinâmicos

O tratamento com GALAFOLD® (migalastate) em estudos de farmacodinâmica de Fase 2 resultaram, geralmente, em aumentos da atividade da α -Gal A endógena em leucócitos, bem como na pele e nos rins da maioria dos pacientes. Em pacientes com mutações suscetíveis, verificou-se a tendência de diminuição dos níveis de GB-3 na urina e nos capilares intersticiais do rim.

2.3 Absorção

A biodisponibilidade absoluta (AUC) de uma dose única de 150 mg de cloridrato de GALAFOLD® (migalastate) ou de uma infusão intravenosa única de 2 horas de 150 mg foi de, aproximadamente, 75%. Após uma dose única oral de 150 mg de solução de cloridrato de GALAFOLD® (migalastate), o tempo até à concentração máxima no plasma foi de, aproximadamente, 3 horas. A exposição plasmática ao GALAFOLD® (migalastate) ($AUC_{0-\infty}$) e C_{max} demonstraram aumentos proporcionais à dose para doses orais de cloridrato de GALAFOLD® (migalastate) de 50 mg a 1250 mg.

O GALAFOLD® (migalastate) administrado juntamente com uma refeição com elevado teor de gordura, ou 1 hora antes de uma refeição calórica ou rápida, ou 1 hora após uma refeição rápida, resultou em reduções significativas, de 37% a 42%, na exposição média total ao GALAFOLD® (migalastate) ($AUC_{0-\infty}$) e a diminuições de 15% a 40% na exposição média máxima ao GALAFOLD® (migalastate) (C_{max}) em comparação com o estado de jejum.

2.4 Distribuição

Em voluntários saudáveis, o volume de distribuição (V_z/F) do GALAFOLD® (migalastate) após doses orais únicas crescentes [25-675 mg GALAFOLD® (migalastate)] variaram de 77 a 133 L, indicando que a substância é bem distribuída nos tecidos e superior à água total no corpo (42 litros). Não foi detectada ligação às proteínas plasmáticas no seguimento da administração de GALAFOLD® (migalastate) no intervalo de concentrações entre 1 e 100 μ M.

2.5 Biotransformação

Com base em dados in vivo, o GALAFOLD® (migalastate) é um substrato da UGT, que constitui uma via de eliminação menor. O GALAFOLD® (migalastate) não é um substrato da P-glicoproteína (P-gP) in vitro e considera-se improvável que o GALAFOLD® (migalastate) seja suscetível a interações medicamentosas com os citocromos P450. Um estudo farmacocinético em voluntários masculinos

saudáveis com 150 mg GALAFOLD® (migalastate) revelou que 99% da dose com marcadores radioativos recuperada do plasma era constituída por GALAFOLD® (migalastate) não modificado (77%) e 3 metabólitos desidrogenados de o-glucuronídeo conjugado, M1 a M3 (13%).

2.6 Eliminação

Um estudo farmacocinético em voluntários masculinos saudáveis com 150 mg de cloridrato de GALAFOLD® (migalastate) revelou que, aproximadamente, 77% da dose com marcadores radioativos foi recuperada na urina. 55% da dose foi excretada na forma de GALAFOLD® (migalastate) não modificado e 4% como metabólitos combinados M1, M2 e M3. Aproximadamente 5% da radioatividade total da amostra foi em componentes não atribuídos. Aproximadamente 20% da dose com marcadores radioativos total foi excretada nas fezes, sendo o GALAFOLD® (migalastate) não modificado o único componente medido.

No seguimento de doses orais únicas crescentes (25-675 mg de cloridrato de GALAFOLD® (migalastate), não se observaram tendências no clearance (CL/F). À dose de 150 mg, o CL/F foi de aproximadamente 11 a 14 L/h. No seguimento da administração de doses iguais, o tempo médio da meia vida de eliminação ($t_{1/2}$) variou entre aproximadamente 3 e 5 horas.

2.7 Pacientes com insuficiência renal

O GALAFOLD® (migalastate) não foi estudado em indivíduos com doença de Fabry com valor estimado de TFG inferior a 30 mL/min/1,73m². Em um estudo de dose única com GALAFOLD® (migalastate) em indivíduos sem doença de Fabry com diversos graus de insuficiência renal, as exposições aumentaram 4,3 vezes em sujeitos com insuficiência renal grave (TFG <30 mL/min/1,73m²).

2.8 Pacientes com insuficiência hepática

Não foram realizados estudos em sujeitos com a função hepática comprometida. Com base nas vias metabólicas e de excreção, não é esperado que uma função hepática diminuída possa afetar a farmacocinética do GALAFOLD® (migalastate).

2.9 Idosos (>65 anos)

Os estudos clínicos do GALAFOLD® (migalastate) incluíram um pequeno número de pacientes com idades iguais ou superiores a 65 anos. O efeito da idade foi avaliado em uma análise farmacocinética da depuração plasmática (clearance) do GALAFOLD® (migalastate) na população do estudo em pacientes sem experiência de TRE. A diferença de clearance entre pacientes com Fabry com idades ≥ 65 anos e < 65 anos foi de 20%, o que não é considerado clinicamente significativo.

2.10 Sexo

As características farmacocinéticas do GALAFOLD® (migalastate) não diferiram significativamente entre mulheres e homens, quer nos voluntários saudáveis quer nos indivíduos com doença de Fabry.

2.11 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na bula. Este medicamento é contraindicado para menores de 16 anos.

2.12 Advertências e precauções

É aconselhado monitorizar periodicamente a função renal, os parâmetros ecocardiográficos e os marcadores bioquímicos (a cada 6 meses) em pacientes que tenham iniciado ou que tenham mudado para a terapia com GALAFOLD® (migalastate). No caso de uma deterioração clínica significativa, deverá ser

considerada uma avaliação clínica mais aprofundada ou a interrupção do tratamento com GALAFOLD® (migalastate).

O GALAFOLD® (migalastate) não está indicado para uso em pacientes com mutações que não sejam suscetíveis. Não foi observada qualquer diminuição na proteinúria em pacientes tratados com GALAFOLD® (migalastate).

O GALAFOLD® (migalastate) não é recomendado para utilização em pacientes com insuficiência renal grave, definida por um valor estimado de TFG inferior a 30mL/min/1,73m².

Dados limitados sugerem que a coadministração de uma dose única de GALAFOLD® (migalastate) e uma infusão de terapia de reposição enzimática padronizada resulta em um aumento da exposição à alfa-agalsidase em até cinco vezes. Este estudo também indicou que a alfa-agalsidase não tem efeito sobre a farmacocinética do GALAFOLD® (migalastate). O GALAFOLD® (migalastate) não se destina à utilização concomitante com terapia de reposição enzimática.

2.13 Mulheres em idade fértil/ Contracepção em homens e mulheres

O GALAFOLD® (migalastate) não é recomendado em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos.

2.14 Gravidez

Os dados sobre a utilização de GALAFOLD® (migalastate) em mulheres grávidas são limitados. Em coelhos, a toxicidade durante o desenvolvimento foi observada apenas em doses com toxicidade materna. O GALAFOLD® (migalastate) não é recomendado durante a gravidez.

GALAFOLD® (migalastate) é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez.

Uso durante a gestação: Os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas. A prescrição deste medicamento depende da avaliação do risco/ benefício para a paciente. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou cirurgião-dentista.

A prescrição deste medicamento para mulheres com potencial de engravidar deve ser acompanhada por métodos contraceptivos adequados, com orientação quanto aos riscos de seu uso e rigoroso acompanhamento médico.

2.15 Lactação

Desconhece-se se o GALAFOLD® (migalastate) é excretado no leite humano. Contudo, demonstrou-se que o GALAFOLD® (migalastate) é excretado no leite de ratas lactentes. Assim, não é possível excluir o risco de exposição do lactente ao GALAFOLD® (migalastate). Deve ser tomada uma decisão relativa à interrupção da amamentação ou da terapia com GALAFOLD® (migalastate), levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mãe.

O uso deste medicamento no período da lactação é contraindicado pelo risco de reações adversas ao lactente. Caso não exista outra alternativa de tratamento, o aleitamento materno ou a doação de leite humano deverão ser interrompidos.

2.16 Fertilidade

Os efeitos do GALAFOLD® (migalastate) sobre a fertilidade em seres humanos não foram estudados. A infertilidade transitória e totalmente reversível, em ratos macho, foi associada ao tratamento com GALAFOLD® (migalastate) em todas as doses avaliadas. A reversão completa foi observada após quatro semanas sem administração da substância. Achados idênticos foram observados em contexto pré-clínico no seguimento de outros iminoaçúcares (vide RESULTADOS DE EFICÁCIA). O GALAFOLD® (migalastate) não afetou a fertilidade de ratos fêmea.

2.17 Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Os efeitos do GALAFOLD® (migalastate) sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas são nulos ou desprezíveis.

2.18 Interações medicamentosas

Com base em dados in vitro, o GALAFOLD® (migalastate) não é um indutor de CYP1A2, 2B6 ou 3A4. Além disso, o GALAFOLD® (migalastate) não é um inibidor nem substrato de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4/5. O GALAFOLD® (migalastate) não é um substrato de MDR1 ou BCRP, nem inibidor dos transportadores de efluxo humanos BCRP, MDR1 ou BSEP. Adicionalmente, o GALAFOLD® (migalastate) não é um substrato de MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 ou OCT2, nem um inibidor dos transportadores de influxo humanos OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, OCT2, MATE1 ou MATE2-K.

2.19 Cuidados de armazenamento do medicamento

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de armazenamento. Conservar na embalagem original para proteger da umidade.

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. Características físicas e organolépticas:

Cápsula dura de tamanho 2 (6,4 x 18,0 mm) com tampa opaca azul e corpo opaco branco com a referência "A1001" impresso em tinta preta, contendo um pó branco a castanho claro. Blister de PVC/ PCTFE/ PVC/ A1.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

2.20 Método de administração

Para administração por via oral. A exposição ao GALAFOLD® (migalastate) diminui aproximadamente 40% quando tomado com alimentos, devendo-se não ingerir alimentos em um período de, pelo menos, 2 horas antes e 2 horas após a ingestão de GALAFOLD® (migalastate), para este ter pelo menos 4 horas de jejum. Os líquidos transparentes, incluindo bebidas gaseificadas, podem ser consumidos durante este período. O GALAFOLD® (migalastate) deve ser tomado em dias alternados no mesmo horário do dia, para assegurar o máximo benefício ao paciente.

As cápsulas devem ser tomadas inteiras, não podendo ser cortadas, esmagadas ou mastigadas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

O tratamento com GALAFOLD® (migalastate) deve ser iniciado e supervisionado por um médico especialista com experiência no diagnóstico e tratamento da doença de Fabry. O GALAFOLD® (migalastate) não se destina à utilização concomitante com terapia de reposição enzimática

2.21 Posologia

A dose recomendada em adultos e adolescentes a partir de 16 anos é de 123 mg de GALAFOLD® (migalastate) (1 cápsula) em dias alternados, no mesmo horário do dia.

2.22 Dose perdida

O GALAFOLD® (migalastate) não deve ser tomado em dois dias consecutivos. No caso de perder uma dose completamente em um dia, o paciente só deverá tomar a dose perdida de GALAFOLD® (migalastate) até 12 horas a partir da hora normal em que a dose é tomada. Se tiver decorrido mais de 12 horas, o paciente deverá retomar a ingestão de GALAFOLD® (migalastate) no dia de dosagem

previsto seguinte, no horário marcado e de acordo com o esquema posológico habitual de dias alternados.

2.23 População pediátrica

A segurança e eficácia de GALAFOLD® (migalastate) em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre 0 e 15 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

2.24 Idosos

Não é necessário um ajuste da dosagem com base na idade (vide CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

2.25 Insuficiência renal

O GALAFOLD® (migalastate) não é recomendado para pacientes com doença de Fabry com valor estimado de TFG inferior a 30mL/min/1,73m² (vide CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

2.26 Insuficiência hepática

Não é necessário um ajuste da dosagem de GALAFOLD® (migalastate) em pacientes com insuficiência hepática.

2.27 Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequente foi cefaleia, sentida por cerca de 10% dos pacientes que receberam GALAFOLD® (migalastate). As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequente ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser calculada com base nos dados

disponíveis). As reações adversas são apresentadas, dentro de cada grupo de frequência, por ordem decrescente de frequência em cada Classe de Sistemas/Órgãos.

2.28 Superdose

Em caso de superdosagem, recomenda-se o recurso de cuidados médicos gerais. Cefaleia e tonturas foram as reações adversas mais frequentes notificadas após doses de GALAFOLD® (migalastate) de até 1250 mg e 2000 mg, respectivamente.

3 Revisão sistemática

3.1 Métodos

3.1.1 Objetivo

Esta revisão sistemática tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança do GALAFOLD® (migalastate) no tratamento de pacientes adultos e adolescentes com idade ≥ 16 anos com doença de Fabry que apresentam mutações suscetíveis.

3.1.2 Pergunta de revisão

A pergunta de revisão foi baseada no acrônimo PICO (Paciente, Intervenção, Comparação, Outcome (desfecho)):

P: Pacientes com mais de 16 anos com doença de Fabry

I: GALAFOLD® (migalastate)

C: Aberta/sem comparador específico

O: Desfechos relacionados à eficácia e segurança

Portanto, a questão da revisão foi a seguinte: **O GALAFOLD® (migalastate) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos e adolescentes com idade ≥ 16 anos com doença de Fabry que apresentam mutações suscetíveis?**

3.1.3 Estratégia de pesquisa

Uma pesquisa estruturada foi realizada no MEDLINE via Pubmed, EMBASE, LILACS, CRD York e Cochrane Library em 20 de Outubro de 2020, utilizando as palavras-chave e filtros apresentados na Tabela 9.

Na construção das estratégias de busca, foram utilizados descritores, palavras-chave e termos MeSH para cada banco de dados especificamente. Critérios para população, comparadores e desfechos não foram incluídos na estratégia original, de modo que ela era mais sensível e menos específica.

Tabela 9. Estratégia de pesquisa

Banco de Dados	Estratégia de pesquisa	Número de estudos
PUBMED	((Angiokeratoma Diffuse) OR (Hereditary Dystopic Lipidosis) OR (Ceramide Trihexosidase Deficiency) OR (Angiokeratoma Corporis Diffusum) OR (Fabry disease) OR (alpha-Galactosidase A Deficiency Disease) OR (Anderson Fabry Disease) OR (Anderson-Fabry disease) OR (Fabry's disease) OR (GLA deficiency) OR (Fabry disease [MeSH Terms]) OR (Anderson fabry disease [MeSH Terms])) AND (migalastat OR galafold) AND (humans [MeSH Terms])	63
EMBASE	(migalastat OR galafold) AND ((Angiokeratoma Diffuse) OR (Hereditary Dystopic Lipidosis) OR (Ceramide Trihexosidase Deficiency) OR (Angiokeratoma Corporis Diffusum) OR (Fabry disease) OR (alpha-Galactosidase A Deficiency Disease) OR (Anderson Fabry Disease) OR (GLA deficiency)) AND ('clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'evidence based practice'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'open study'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	123
Cochrane	(migalastat OR galafold) AND ((Angiokeratoma Diffuse) OR (Hereditary Dystopic Lipidosis) OR (Ceramide Trihexosidase Deficiency) OR (Angiokeratoma Corporis Diffusum) OR (Fabry disease) OR (alpha-Galactosidase A Deficiency Disease) OR (Anderson Fabry Disease) OR (GLA deficiency))	47
LILACS	(migalastat OR galafold) AND ((Angiokeratoma Diffuse) OR (Hereditary Dystopic Lipidosis) OR (Ceramide Trihexosidase Deficiency) OR (Angiokeratoma Corporis Diffusum) OR (Fabry disease) OR (alpha-Galactosidase A Deficiency Disease) OR (Anderson Fabry Disease) OR (GLA deficiency))	0
CRD York	(migalastat OR galafold) AND ((Angiokeratoma Diffuse) OR (Hereditary Dystopic Lipidosis) OR (Ceramide Trihexosidase Deficiency) OR (Angiokeratoma Corporis Diffusum) OR (Fabry disease) OR (alpha-Galactosidase A Deficiency Disease) OR (Anderson Fabry Disease) OR (GLA deficiency))	2
TOTAL		235

3.1.4 Critérios de elegibilidade

3.1.4.1 Critérios de inclusão

- Pacientes adultos com doença de Fabry tratados com GALAFOLD® (migalastate);
- Estudos comparativos com placebo ou comparador ativo;
- Estudos que avaliaram a segurança e eficácia de GALAFOLD® (migalastate);
- Estudos clínicos randomizados, estudos clínicos de fase III e suas extensões.

3.1.4.2 Critérios de exclusão:

- Estudos observacionais
- Estudos não comparativos;
- Estudos em pacientes saudáveis;
- Resumos de conferências;
- Revisões sistemáticas e narrativas. No entanto, esses estudos foram analisados para evitar a perda de estudos não encontrados em nossas pesquisas;
- Estudos escritos em outro idioma que não o português, inglês, italiano, espanhol e francês.

3.1.5 Seleção de estudos

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes nas etapas de títulos e resumos e artigos em texto completo, nos quais ambos analisaram a inclusão ou não dos estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos na sessão 3.1.4. As diferenças foram resolvidas por revisão conjunta e consenso.

A coleta de dados foi realizada pelos dois revisores para analisar os resultados dos estudos individuais incluídos na revisão sistemática. Os dados foram extraídos de acordo com os desfechos avaliados.

3.1.6 Desfechos da pesquisa

Os desfechos de interesse para a eficácia foram:

- Nível de globotriaosilesfingosina no plasma (Lyso-GB3).
- Taxa anual de mudança da TFGe basal calculada usando a Equação de Colaboração Epidemiológica para a Doença Renal Crônica (eGFR CKD-EPI).
- Taxa de filtração glomerular medida determinada pela depuração do iohexol (TFGm iohexol).
- Alterações no índice de massa do ventrículo esquerdo basal.
- Atividade da enzima alfa-galactosidase ácida (alfa-GAL) nos leucócitos
- Escala de Classificação de Sintomas Gastrointestinais para avaliar a alteração evolutiva dos sintomas, com caracterização de melhora definida como redução $\geq 0,33$.

Os desfechos de interesse para segurança foram morte e eventos adversos relatados.

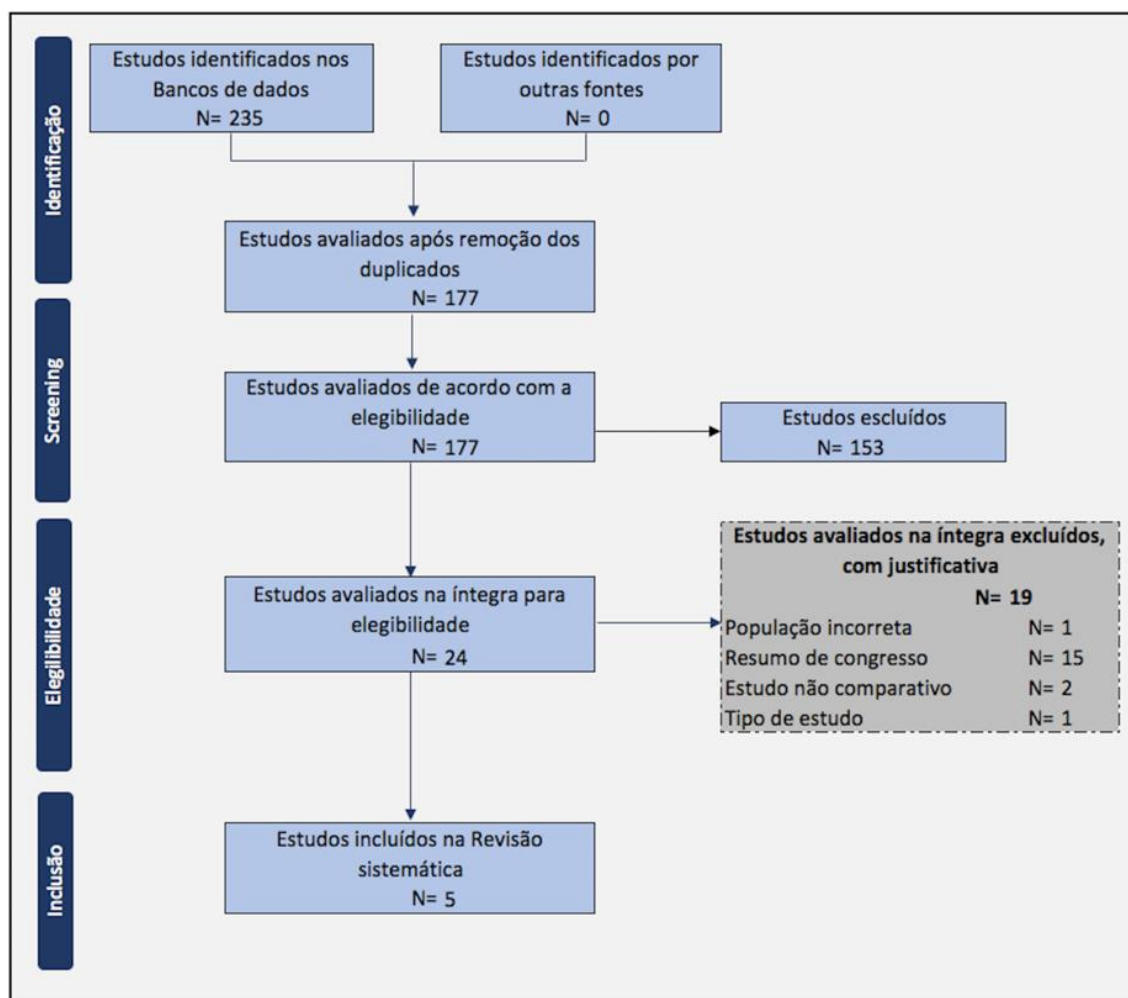
3.1.7 Método de avaliação da qualidade

A avaliação do risco de viés no estudo incluído foi realizada usando a *Cochrane Collaboration Tool* para estudos randomizados, disponível no manual 5.1.0. Este instrumento consiste em sete domínios, denominados: geração de sequência aleatória, cegamento de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfechos, resultados incompletos, relatórios seletivos de desfechos e outras fontes de vieses, nos quais é determinado, para cada domínio, se o estudo tem um viés baixo, alto ou indefinido.

3.1.8 Resultados

A revisão sistemática encontrou 177 publicações potencialmente elegíveis, das quais 153 foram excluídas após a revisão de títulos e resumos, deixando 24 publicações para uma avaliação em texto completo. No total, cinco publicações foram incluídas na revisão sistemática (Figura 4).

Figura 4. Fluxograma PRISMA



Dos 5 estudos incluídos, dois eram referentes ao estudo clínico ATTRACT e três ao estudo clínico FACETS. As características dos estudos incluídos nesta revisão estão descritas na Tabela 10.

Tabela 10. Características dos estudos incluídos


Autor, ano	Nome do estudo	Registro de Estudo Clínico	Tipo de estudo	População	Intervenção	Comparador	Idade dos pacientes (anos)	Pacientes incluídos (n)
Narita I. et al, 2019 ⁸²	ATTRACT	NCT01218659; NCT02194985	Rótulo aberto randomizado	Pacientes japoneses com doença de Fabry tratados anteriormente com TRE por mais de 12 meses	GALAFOLD® (migalastate) 150 mg	alfa-agalsidade 0,2 mg/kg ou beta-agalsidade 1,0 mg/kg	54,8 ± 8.6	7
Germain D.P. et al, 2019 ⁸³	FACETS	NCT00925301	Randomizado duplo-cego	Pacientes com doença de Fabry, que nunca usaram TRE ou não receberam TRE por pelo menos 6 meses antes da triagem	GALAFOLD® (migalastate) 150 mg	Placebo	16 a 68	50
Schiffmann R. et al, 2018 ⁸⁴	FACETS	NCT00925301	Randomizado duplo-cego	Pacientes com doença de Fabry, que nunca usaram TRE ou não receberam TRE por pelo menos 6 meses antes da triagem	GALAFOLD® (migalastate) 150 mg	Placebo	16 a 74	50
Hughes D.A. et al, 2017 ¹	ATTRACT	NCT01218659	Rótulo aberto randomizado	Pacientes adultos com doença de Fabry previamente tratados com TRE por mais de 12 meses	GALAFOLD® (migalastate) 150 mg	alfa-agalsidade 0,2 mg/kg ou beta-agalsidade 1,0 mg/kg	48.9 ± 1.9	52
Germain D.P. et al, 2016 ⁸⁵	FACETS	NCT00925301; NCT01458119	Randomizado duplo-cego	Pacientes com doença de Fabry, que nunca usaram TRE ou não receberam TRE por pelo menos 6 meses antes da triagem	GALAFOLD® (migalastate) 150 mg	Placebo	43.1 ± 11	50

3.1.8.1 Avaliação da qualidade

Um baixo risco de viés foi identificado nos estudos incluídos nesta revisão sistemática. (Figura 5)

Figura 5. Risco de viés de colaboração da Cochrane

	Gerção da sequência aleatória	Ocultação da alocação	Cegamento de participantes e profissionais	Cegamento de avaliadores de desfecho	Desfechos incompletos	Relato de desfecho seletivo	Outras fontes de vieses
FACETS	?	+	+	+	+	+	-
ATTRACT	+	+	-	+	+	+	-



3.1.8.2 Estudo FACETS

Os resultados do estudo FACETS foram publicados em três artigos: a publicação original de Germain et al., 2016⁸⁵, e duas sub-análises de Schiffmann et al., 2018⁸⁴ e Germain et al., 2019⁸³.

O estudo FACETS é um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e com acompanhamento por 6 meses. A dose de GALAFOLD[®] (migalastate) durante o estudo foi de 150 mg em dias alternados. O principal objetivo do estudo foi comparar o efeito de GALAFOLD[®] (migalastate) em relação ao placebo quanto à taxa de globotriaosilceramida renal (GB-3) após 6 meses de tratamento. Os objetivos secundários incluíam mensuração de níveis urinários de GB-3, função renal e cardíaca, excreção de proteínas urinárias em 24 horas, atividade da alfa-galactosidase ácida (alfa-GAL) em leucócitos e eventos adversos.

Os pacientes elegíveis tinham entre 16 e 74 anos de idade com confirmação genética da doença de Fabry por identificação de mutação no gene da alfa

galactosidase ácida (*GLA*). Os pacientes não poderiam ter recebido a TRE anteriormente ou, se tivessem recebido, nenhum uso por pelo menos 6 meses antes da triagem.

O estudo original incluiu 67 pacientes, 64% dos quais eram do sexo feminino, com a *GLA* mutante e potencialmente responsivos ao tratamento com GALAFOLD® (migalastate).⁸⁵ As sub-análises incluíram 50 pacientes com a mutação *GLA* suscetível ao tratamento com GALAFOLD® (migalastate). Os pacientes foram randomizados com a proporção de 1:1. No braço de intervenção, foram incluídos 28 pacientes, com 22 pacientes no braço controle.⁸⁵

Foi observada uma redução da taxa de GB-3 de 50% ou mais durante os 6 meses, em 13 de 32 pacientes (41%) no grupo GALAFOLD® (migalastate) e em 9 de 32 pacientes (28%) no grupo placebo ($p=0,30$). A diferença mediana no nível de GB-3 capilar intersticial em relação ao valor basal, após 6 meses de observação foi de -40,8% com GALAFOLD® (migalastate) e -5,6% com placebo ($p=0,10$).⁸⁵

Os níveis plasmáticos de Lyso-GB3 no grupo GALAFOLD® (migalastate) foram significativamente mais baixos em comparação ao grupo placebo ($p=0,003$). No entanto, em pacientes nos quais a mutação *GLA* não era suscetível ao tratamento, não houve alteração da Lyso-GB3.⁸⁵

A função renal em pacientes com mutação *GLA* suscetível não foi significativamente diferente entre os grupos em relação às alterações na TFGe ou TFG basais até o sexto mês. A função cardíaca avaliada pelo eco cardiograma não mostrou diferença entre os grupos quanto ao índice de massa ventricular esquerda nos 6 meses de tratamento.⁸⁵ Adiante, na sessão 4.1, onde estão descritos os resultados de longo prazo deste mesmo estudo, mostra-se que após 18/24 meses, alterações significativas na função cardíaca foram observadas com o uso de GALAFOLD® (migalastate).

Entre os pacientes com mutação *GLA* suscetível tratada com GALAFOLD® (migalastate), os sintomas diminuíram em dois domínios (diarreia e refluxo) dos

cinco domínios na Escala de Classificação de Sintomas Gastrointestinais. Para o domínio diarreia, entre a linha de base e o sexto mês, houve uma diminuição significativa dos sintomas ($p=0,03$). Houve também uma melhora significativa no domínio “refluxo” nos pacientes tratados com GALAFOLD® (migalastate) durante os seis meses de tratamento ($p=0,047$).⁸⁵

Não houve diferença estatística entre os grupos para eventos adversos. Os eventos adversos relatados com mais frequência entre os pacientes que receberam GALAFOLD® (migalastate) do que entre os que receberam placebo foram dor de cabeça [12 de 34 pacientes (35%) vs 7 de 33 pacientes (21%), respectivamente] e nasofaringite [6 de 34 pacientes (18%) vs 2 de 34 pacientes (6%)]. A maioria dos eventos adversos foi leve ou moderada em gravidade. Eventos adversos graves foram relatados em sete pacientes, cinco no grupo GALAFOLD® (migalastate) e dois no grupo placebo. Não houve descontinuação de GALAFOLD® (migalastate) devido a eventos adversos nos primeiros 6 meses do estudo. Nenhum paciente morreu durante o estudo.⁸⁵

O estudo de Schiffmann et al, de 2018, é uma sub-análise na qual foram avaliadas diferenças mínimas clinicamente importantes na diarreia com base no domínio correspondente da Escala de Classificação de Sintomas Gastrointestinais relatada pelo paciente no estudo FACETS.⁸⁴ A Escala de Classificação de Sintomas Gastrointestinais compreende 15 perguntas que avaliam a gravidade de cinco domínios: diarreia, dor abdominal, constipação, indigestão e refluxo. Cada domínio consiste em 2 a 4 perguntas, cada uma classificada em uma escala Likert de 7 pontos, sendo 1 ponto correspondente à ausência de sintoma e 7 pontos ao desconforto muito grave. O domínio “diarreia” tem três perguntas para avaliar a frequência, consistência e urgência.

Nos 28 pacientes tratados com GALAFOLD® (migalastate), os sintomas de diarreia melhoraram nos primeiros 6 meses de tratamento, com uma mudança a partir da linha de base de -0,3 pontos, enquanto no grupo placebo ($n=22$) os sintomas de diarreia pioraram, apresentando alteração a partir da linha de base de +0,2 pontos ($p=0,03$). Após 6 meses de tratamento, a análise dos pacientes que apresentaram sintomas de diarreia apenas na linha de base, [71% (12/17)

demonstrou que os pacientes tratados com GALAFOLD® (migalastate)] mostraram melhora clinicamente relevante de 0,33 pontos em comparação com 20% (2/10) dos pacientes no grupo placebo ($p=0,02$).⁸⁴

A terceira publicação do FACETS fez uma sub-análise de pacientes em relação ao fenótipo da Doença de Fabry⁸⁷. Os pacientes foram separados em fenótipo clássico ou fenótipo não clássico (ou de início tardio) tratados com GALAFOLD® (migalastate) ou placebo. O subgrupo fenótipo clássico incluiu pacientes do sexo masculino com o fenótipo clássico da doença de Fabry e mutações suscetíveis ao GALAFOLD® (migalastate); esses pacientes apresentavam atividade residual da alfa-GAL nas células mononucleares do sangue periférico abaixo de 3% e comprometimento de vários órgãos, definidos como dois ou mais dos seguintes sistemas: renal, cardíaco, sistema nervoso central, dor neuropática e sintomas gastrointestinais.⁸³

Nesta sub-análise, cinco pacientes com fenótipo clássico e 20 pacientes com fenótipo não clássico (ou de início tardio) foram incluídos no grupo GALAFOLD® (migalastate) e, no grupo placebo, sete pacientes com fenótipo clássico e 13 pacientes com fenótipo não clássico (ou de início tardio). Durante os 6 meses de estudo, o subgrupo fenótipo clássico tratado com GALAFOLD® (migalastate) mostrou uma melhora no escore da Escala de Classificação de Sintomas Gastrointestinais no domínio “diarreia”, enquanto os pacientes tratados com placebo tiveram uma pequena piora ($-0,3 \pm 0,77$; 95%IC: $-1,0; 0,4$; $n=7$ vs $+0,2 \pm 0,46$; 95%IC: $-0,2; 0,7$, $n=7$, respectivamente).

O número médio de inclusões capilares peritubulares renais de GB-3 diminuiu no grupo GALAFOLD® (migalastate) em pacientes com fenótipo clássico, enquanto no grupo placebo houve um aumento durante os 6 meses de tratamento ($-0,8 \pm 0,78$; 95%IC: $-1,8; 0,1$, $n=5$ vs $+0,3 \pm 0,94$; 95%IC: $-0,6; 1,2$, $n=7$, respectivamente). Em pacientes com fenótipo clássico, o grupo GALAFOLD® (migalastate) mostrou um aumento na atividade residual da alfa-GAL nas células mononucleares periféricas em relação ao grupo placebo [$2,2 \pm 3,0$ 4MU/h/mg (95%IC: $-0,5; 5,0$); $n=7$ vs $0,1 \pm 0,1$ 4MU/h/mg (95%IC: $0,0; 0,2$); $n=7$].

3.1.8.3 Estudo ATTRACT

Os resultados do estudo clínico ATTRACT foram publicados em dois artigos: o estudo original de Hughes et al., 2017 e uma subanálise com uma coorte de pacientes japoneses conduzida por Narita et al., 2019^{1,82}.

O estudo ATTRACT é um estudo clínico randomizado aberto, com duração de 18 meses, com GALAFOLD® (migalastate) comparado à terapia de reposição enzimática (TRE), na qual avaliou principalmente a função renal em pacientes com doença de Fabry, que nunca usaram ou não receberam TRE por pelo menos 6 meses antes da triagem. Os objetivos secundários incluíram outras avaliações renais, cardíacas e cerebrais; dosagem plasmática de Lyso-GB3; avaliação ecocardiográfica e de segurança.

O tratamento consistiu no braço GALAFOLD® (migalastate) na dose de 150 mg em dias alternados e no braço comparador, sendo TRE com alfa-agalsidase na dose de 0,2 mg/kg ou beta-agalsidase na dose de 1,0 mg/kg, quinzenalmente.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram pacientes com idade entre 16 e 74 anos, com diagnóstico genético confirmado da doença de Fabry, que iniciaram a TRE pelo menos 12 meses antes da visita inicial, presença da mutação suscetível no gene da alfa-GAL ácida (*GLA*) com base no estudo preliminar em rim embrionário humano-293 (HEK), apresentando TFGe igual ou superior a 30 mL/min/1,73 m².

O estudo original incluiu 60 pacientes randomizados em uma proporção de 1,5:1. Trinta e seis pacientes foram incluídos no grupo GALAFOLD® (migalastate) e 24 no grupo TRE¹. Os resultados das mutações do gene *GLA* tornaram-se disponíveis após a randomização dos pacientes, e 53 dos 57 pacientes tratados (34 pacientes no grupo GALAFOLD® (migalastate) e 19 pacientes no grupo TRE) tiveram as mutações *GLA* classificadas como suscetíveis. De acordo com o plano de análise estatística, os quatro pacientes com mutações não suscetíveis foram excluídos das análises de eficácia, mas foram incluídos nas análises de segurança. Três pacientes do grupo TRE retiraram o consentimento informado

antes da administração do medicamento e assim não foram incluídos nas análises.¹.

A avaliação da função renal entre os pacientes em uso de GALAFOLD® (migalastate) e com TRE mostrou efeitos comparáveis. A avaliação da TFG_e CKD-EPI e TFG_m iohexol desde o início do estudo até o 18º mês atendeu aos critérios de comparabilidade, pois apresentaram redução média anualizada de 2,2mL/min/1,73m²/ano com valores médios de -0,40±0,93 (95%IC: -2,27 a 1,48); e -4,35±1,64 (95%IC:-7,65 a -1,06) para o grupo GALAFOLD® (migalastate), respectivamente, e valores médios de -1,03±1,29 (95%IC:-3,64 a 1,58); e -3,24±2,27 (95%IC:-7,81 a 1,33) para o grupo TRE, respectivamente. A mudança média da proteinúria a partir da linha de base na urina de 24 horas foi numericamente menor no grupo GALAFOLD® (migalastate) em comparação com o grupo TRE (49,2 mg vs 194,5 mg, respectivamente)¹.

O percentual de pacientes que apresentaram eventos renais, cardíacos ou cerebrovasculares durante os 18 meses de tratamento foi de 29% para o grupo GALAFOLD® (migalastate) e 44% para o grupo TRE (p=0,36). Não houve óbitos durante o período de tratamento de 18 meses¹.

O ecocardiograma no grupo GALAFOLD® (migalastate) mostrou redução significativa no índice de massa do ventrículo esquerdo após 18 meses, em relação ao valor basal [-6,6g/m² (95%IC: -11,0 a -2, 2)]. Alteração menor e não significativa foi observada nos pacientes do grupo TRE [-2,0 g/m² (95%IC: -11,0 a 7,0)].

Os níveis plasmáticos de Lyso-GB3 permaneceram baixos e estáveis no grupo GALAFOLD® (migalastate) nos pacientes com mutações suscetíveis. No entanto, em dois pacientes do sexo masculino com mutações não suscetíveis, o Lyso-GB3 plasmático aumentou no grupo GALAFOLD® (migalastate) em comparação com os dois pacientes com mutações não suscetíveis no grupo TRE.¹

A frequência de eventos adversos nos grupos GALAFOLD® (migalastate) e TRE foi semelhante (94% e 95%, respectivamente). No grupo GALAFOLD® (migalastate), os eventos adversos mais frequentemente relatados ($\geq 25\%$) foram nasofaringite em 33% dos pacientes e dor de cabeça em 25% dos pacientes. A maioria dos eventos adversos foi leve ou moderada em gravidade. Eventos adversos graves foram menos comuns no grupo GALAFOLD® (migalastate) em comparação ao grupo TRE (19% vs. 33%, respectivamente). Nenhum paciente interrompeu o estudo devido a eventos adversos.¹

Na sub-análise realizada com pacientes japoneses, foram incluídos apenas sete pacientes, cinco pacientes do grupo GALAFOLD® (migalastate) e dois pacientes do grupo TRE; no entanto, um paciente do grupo TRE foi removido do estudo e não foi incluído nas análises de eficácia⁸².

A avaliação renal usando a TFGe CKD-EPI desde o início do estudo até o 18º mês mostrou uma média anualizada de $-1,8\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ no grupo GALAFOLD® (migalastate) e $1,6\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ no grupo TRE. A avaliação da TFGm iohexol mostrou uma taxa anualizada de $-7,6\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ no grupo GALAFOLD® (migalastate) e $-6,4\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ no grupo TRE. O índice de massa do ventrículo esquerdo diminuiu $3,8\text{ g}/\text{m}^2$ desde o início do estudo até o mês 18. Houve um evento renal caracterizado por aumento na proteinúria de 24 horas de mais de 33% em comparação com a excreção inicial em um paciente no grupo GALAFOLD® (migalastate) e um evento cardíaco no grupo TRE que foi caracterizado como insuficiência cardíaca congestiva classe III/IV. A medição dos níveis plasmáticos de Lyso-GB3 permaneceu baixa e estável até o mês 18 durante o tratamento com GALAFOLD® (migalastate) nos cinco pacientes japoneses. A alteração média no Lyso-GB3 no plasma da linha de base até o mês 18 foi de $0,06\text{ nmol}/\text{L}$. Todos os pacientes do grupo GALAFOLD® (migalastate) tiveram um evento adverso, mas todos os eventos foram classificados como de gravidade leve ou moderada. O evento adverso mais comumente relatado foi nasofaringite⁸².

Na sessão 4.1 deste relatório, os resultados de extensão do estudo ATTRACT serão apresentados.

3.1.9 Discussão dos resultados da Revisão Sistemática

De acordo com os estudos clínicos incluídos nesta revisão sistemática, FACETS e ATTRACT, o tratamento com GALAFOLD® (migalastate) é seguro e bem tolerado em pacientes com doença de Fabry com 16 anos ou mais quando comparado ao placebo ou com o comparador ativo - terapia de reposição enzimática (TRE) .^{1,86}

Os estudos FACETS e ATTRACT também contam com estudos de extensão, com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia do GALAFOLD® (migalastate) no longo prazo.

O estudo clínico FACETS foi realizado em três estágios. O primeiro foi a comparação com o placebo, conforme descrito anteriormente na sessão 3.1.8.2. O segundo estágio compreendeu todos os pacientes que concluíram o estágio 1, portanto elegíveis para receber o GALAFOLD® (migalastate) na fase aberta (do 6º mês ao 12º mês) e por um ano adicional (meses 12 a 24). O terceiro estágio foi o monitoramento de pacientes que permaneceram no estágio 2 por até cinco anos ⁸⁶.

No segundo estágio, a redução na taxa de GB-3 capilar intersticial renal que ocorreu aos 6 meses permaneceu estável após 6 meses adicionais de tratamento. Além disso, foi observada uma redução significativa na taxa de GB-3 capilar intersticial renal aos 12 meses em pacientes que mudaram do placebo para GALAFOLD® (migalastate) (-0,33±0,15;p=0,01). Pacientes com GLA mutante que não eram suscetíveis ao tratamento com GALAFOLD® (migalastate) não tiveram efeitos nas taxas de GB-3 nos capilares intersticiais renais. Os níveis plasmáticos de Lyso-GB3 permaneceram estáveis sem redução adicional após 6 meses adicionais de tratamento com GALAFOLD® (migalastate). Nos doentes que mudaram de placebo para GALAFOLD® (migalastate) aos 6 meses, foi observada uma redução significativa nos níveis plasmáticos de Lyso-GB3 entre os meses 6 e 12 (p <0,001)⁸⁸. O acúmulo de GB-3 em diferentes células renais é uma consequência conhecida da doença de

Fabry e a Lyso-GB3 no plasma tornou-se reconhecida como importante marcador da gravidade da doença.⁸⁷

Complicações cardíacas são comuns e representam a principal causa de morte na doença de Fabry.⁸⁸ A manifestação cardíaca mais frequente é a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), um importante fator de risco para eventos cardíacos, como insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio.⁸⁹ Em pacientes com *GLA* mutante passando pelo tratamento com GALAFOLD® (migalastate) por até 24 meses, observou-se uma diminuição significativa no índice de massa do ventrículo esquerdo, com tendência a maior redução em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda.⁸⁶

Pacientes com doença de Fabry apresentam sintomas gastrointestinais debilitantes, com grande comprometimento da qualidade de vida. A doença de Fabry frequentemente causa diarreia e dor abdominal, que possivelmente surgem do mau funcionamento dos neurônios entéricos e imitam a síndrome do intestino irritável.⁹⁰ Os sintomas gastrointestinais mostraram melhora significativa ao longo do período de 24 meses em pacientes com ou sem sintomas na linha de base. Essas mudanças significativas ao longo dos 24 meses foram observadas no domínio “indigestão” para pacientes com ou sem sintomas na linha de base. Ocorreu também tendência de melhora no domínio “constipação” nesses pacientes.⁸⁶

O evento adverso relatado com maior frequência durante o estágio 2 foi dor de cabeça (9 de 63 pacientes). O estágio 3 incluiu proteinúria (9 em 57 pacientes), dor de cabeça (6 em 57 pacientes) e bronquite (6 em 57 pacientes). Os autores observaram cinco eventos adversos graves nos estágios 2 e 11 durante o estágio 3. Dois eventos adversos graves foram avaliados pelo investigador como possivelmente relacionados ao tratamento com GALAFOLD® (migalastate): fadiga e parestesia. Esses dois eventos adversos ocorreram no mesmo paciente no mês 12 e no mês 24.⁸⁶

Os resultados do estágio 3 do estudo clínico FACETS foram publicados em formato pôster e estão descritos na sessão 4.2 deste relatório.

O estudo clínico ATTRACT compreendeu duas fases, a primeira com duração de 18 meses com um comparador ativo, descrito na sessão 3.1.8.3 e a segunda fase, de extensão, com tempo de acompanhamento superior a 12 meses, em que todos os pacientes que completaram a primeira fase eram elegíveis para receber GALAFOLD® (migalastate).

Os resultados obtidos no estudo clínico ATTRACT na primeira fase mostraram que o tratamento com GALAFOLD® (migalastate) ou TRE obteve efeitos comparáveis na função renal em pacientes com doença de Fabry, pois ambos têm o potencial de estabilizar ou retardar o declínio da função renal, que é um objetivo importante no tratamento da doença de Fabry¹. A redução da massa do ventrículo esquerdo em pacientes tratados com GALAFOLD® (migalastate) está correlacionada com alterações na espessura da parede septal, mas não na espessura da parede posterior, o que contribui para a redução de complicações cardíacas. O efeito do tratamento com TRE na massa do ventrículo esquerdo é inconsistente, pois havia menos pacientes no grupo TRE, o que potencialmente limita a capacidade de mostrar uma mudança estatisticamente significativa.¹

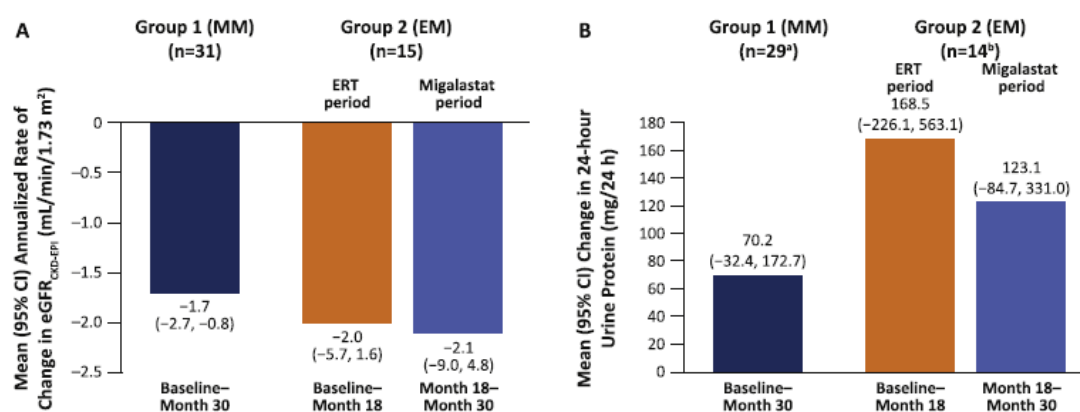
Em pacientes com mutação *GLA* suscetível, o GALAFOLD® (migalastate) manteve o nível de Lyso-GB3 no plasma nos mesmos baixos níveis do tratamento com TRE. No entanto, em pacientes com mutações não suscetíveis ao tratamento com GALAFOLD® (migalastate), o nível plasmático da Lyso-GB3 aumentou naqueles que mudaram o tratamento com TRE para GALAFOLD® (migalastate).¹ Estima-se que 35-50% dos pacientes com doença de Fabry tenham a mutação *GLA* suscetível ao tratamento com GALAFOLD® (migalastate).^{68,91,92} Portanto, GALAFOLD® (migalastate) pode ser uma alternativa oral de primeira linha em pacientes do sexo masculino e feminino com doença de Fabry com mutação *GLA* suscetível.

4 Estudos adicionais de GALAFOLD® (migalastate)

4.1 Extensão do estudo ATTRACT

Feldt-Rasmussen e colaboradores⁹³ publicaram os resultados após 30 meses de uso de GALAFOLD® (migalastate) dos pacientes do estudo ATTRACT, sendo que 48 pacientes foram incluídos nessa fase de extensão aberta. Durante essa fase, os pacientes que receberam GALAFOLD® (migalastate) durante o período randomizado continuaram recebendo GALAFOLD® (migalastate) (Grupo 1 [MM]); os pacientes que receberam TRE a cada duas semanas descontinuaram a TRE e iniciaram o tratamento com GALAFOLD® (migalastate) (Grupo 2 [EM]). Quarenta e seis pacientes que completaram o período de tratamento randomizado continuaram na fase aberta. A taxa de filtração glomerular estimada permaneceu estável em ambos os grupos de tratamento, conforme apresentado na Figura 6.

Figura 6. Mudança da linha de base nas variáveis renais; (A) taxa média anual de alteração na Taxa de filtração glomerular estimada avaliada pela equação de colaboração da epidemiologia da doença renal crônica (mL/min/1,73 m²) e (B) alteração média na proteinúria de 24 h (mg/24 h)



Em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda (HVE) na linha de base e que receberam GALAFOLD® (migalastate), o índice de massa ventricular esquerda (IMVE) diminuiu no mês 30.

Nenhuma nova questão relacionada à segurança de GALAFOLD® (migalastate) foi relatada. GALAFOLD® (migalastate) em pacientes com doença de Fabry com mutação suscetível foi bem tolerado e demonstrou estabilidade duradoura da função renal e redução do índice de massa ventricular esquerda a longo prazo, em uma análise de até 30 meses.

4.2 Publicações em congressos

Dois publicações, em formato de pôster, com dados de longo prazo de GALAFOLD® (migalastate) apresentam resultados impactantes para suportar a análise dos benefícios alcançados pelos pacientes em uso do GALAFOLD® (migalastate).

Nicholls K e col.⁹⁴ apresentam que a estabilização da função renal foi demonstrada em homens e mulheres com doença de Fabry e mutações suscetíveis ao migalastate, por até 9 anos, sendo esta estabilização observada em pacientes com distintos níveis de proteinúria na linha de base. A estabilização da função renal pode prevenir ou retardar complicações renais e cardíacas associadas à doença.

Os dados publicados por Bichet e cols.⁹⁵ sugerem que pacientes que receberam tratamento com GALAFOLD® (migalastate), tanto os pacientes virgens de tratamento com TRES e também os que anteriormente receberam TRES, de 2 anos até 8,5 anos, tiveram uma taxa de declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) estimada comparável aos dados publicados com o uso dos TRES. Assim, iniciar o tratamento precocemente pode prevenir danos irreversíveis aos rins e levar a melhores resultados do tratamento.

4.3 Impacto positivo de GALAFOLD® (migalastate) nos resultados primários da doença de Fabry: resumo dos principais pontos

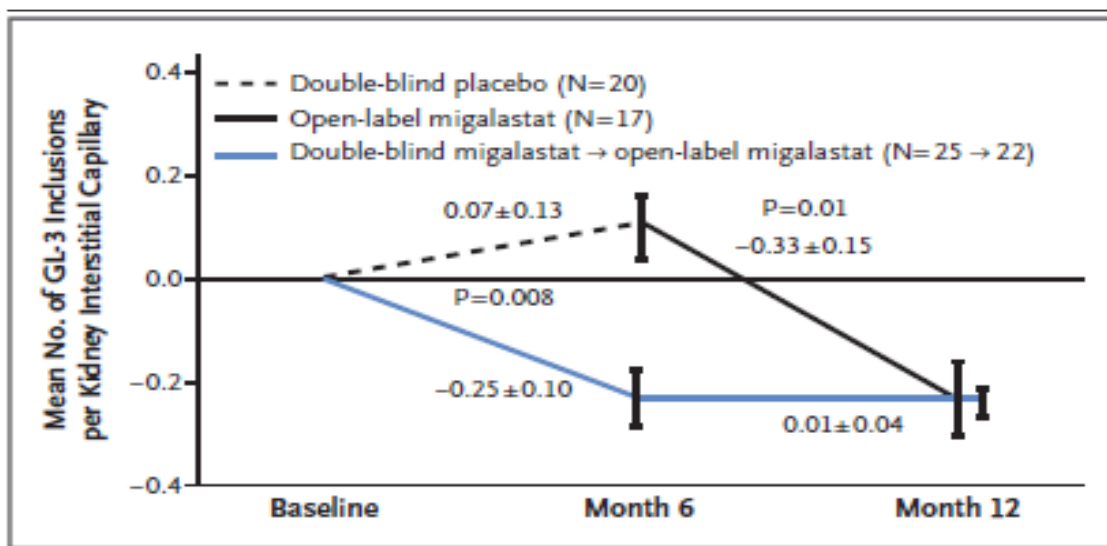
Na doença de Fabry, as insuficiências cardíaca e renal são as causas comuns de morte prematura, e os pacientes não tratados têm uma expectativa de vida diminuída de 15 a 20 anos em comparação a adultos saudáveis^{96 97}. Assim, a preservação das funções renal e cardíaca diminui as duas causas mais conhecidas de morte prematura. As evidências clínicas apresentadas no programa clínico de GALAFOLD® (migalastate) mostraram que:

- **GALAFOLD® (migalastate)** remove de forma efetiva o acúmulo de GL-3
- **GALAFOLD® (migalastate)** melhora a função renal
- **GALAFOLD® (migalastate)** melhora a função cardíaca

4.3.1 GALAFOLD® (migalastate) remove de forma efetiva o acúmulo de GL-3

A globotriaosilceramida (GL-3) e a globotriaosilesfingosina (lyso-Gb-3) são marcadores bioquímicos importantes da doença de Fabry e estão diretamente ligados à fisiopatologia da doença. O GL-3 pode ser medido nos órgãos afetados pela doença, incluindo o rim e o coração, enquanto a lyso-GB3 pode ser prontamente medida no plasma. O acúmulo de GL-3 resulta em sequelas clínicas irreversíveis e potencialmente fatais no rim (Sessa et al., 2003). Os resultados do estudo FACETS demonstram claramente que GALAFOLD® (migalastate) é eficaz na eliminação de GL-3 dos capilares renais (Figura 7).

Figura 7. Estágio 2 do estudo FACETS: Redução do GL-3 nos capilares renais após 6 meses em pacientes com mutações suscetíveis (população mITT [suscetíveis])



Source: Germain et al., 2016⁹⁸

4.3.2 GALAFOLD® (migalastate) melhora a função renal

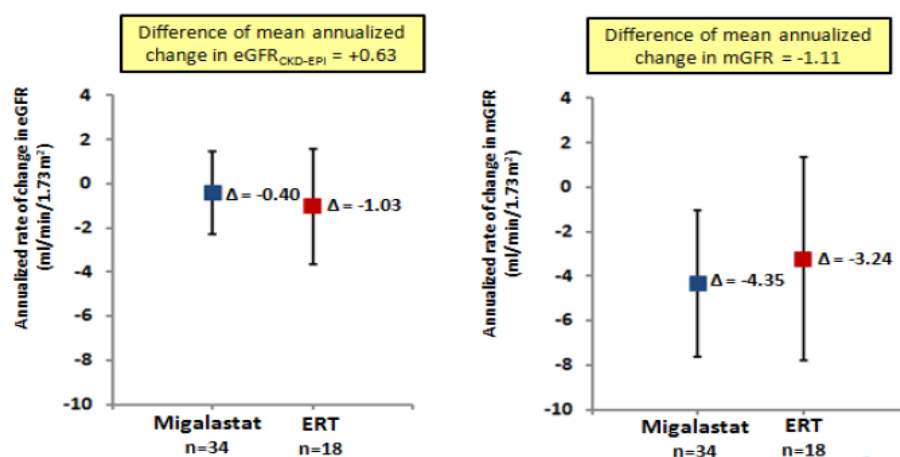
Nos estudos FACETS e ATTRACT, a média da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) na linha de base foi de aproximadamente 90 ml / min / 1,73m², o que corresponde à doença renal no estágio 1, avançado. A perda da função renal progride com o tempo, levando à doença renal terminal e à necessidade de diálise e/ou transplante renal. Os estudos de história natural da doença de Fabry sugerem que em pacientes não tratados, a TFGe diminui anualmente de 2,2 a 12,2 mL / min / 1,73m² 45,97,99–104. A estabilização da TFGe é, portanto, um dos principais objetivos do tratamento dos pacientes com Fabry.

4.3.3 GALAFOLD® (migalastate) estabilizou a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) no estudo ATTRACT

Com base nos desfechos co-primários, representados pelas alterações anualizadas da TFGe (pela equação CKD-EPI) e TFGm (por *clearance* de iohexol) e demais critérios pré-especificados para comparabilidade, GALAFOLD® (migalastate) apresentou efeitos comparáveis aos TRES na função renal ao longo do período de 18 meses do tratamento. A alteração média anual

desde o início do tratamento até o mês 18 foi de $-0,40 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2 / \text{ano}$ para pacientes tratados com GALAFOLD® (migalastate) e $-1,03 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2 / \text{ano}$ para aqueles utilizando TREs (Figura 8). Os resultados da TFG em pacientes com insuficiência renal na linha de base (TFGe <90) também favoreceram o GALAFOLD® (migalastate): $+5,72$ para TFG_{eCKD-EPI} e $+4,46$ para TFG_{mIohexol}. O baixo declínio da TFG observado nesses pacientes com doença de Fabry tratados com GALAFOLD® (migalastate) é comparável ao declínio esperado anualizado da TFG em adultos saudáveis (aproximadamente $-1 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$).¹⁰⁵

Figura 8. Alterações anualizadas na TFG da linha de base até 18 meses no estudo ATTRACT: Médias dos mínimos quadrados e ICs de 95% (população mITT)



Abreviações: eGFR; estimar a taxa de filtração glomerular; TRE, terapia de reposição enzimática; mGFR, taxa de filtração glomerular medida. Tradução caixas amarelas: Primeiro retângulo Diferença da alteração média anualizada da TFG_{eCKD-EPI} = $+0,63$ Segundo retângulo Diferença da alteração média anualizada da TFG_m = $-1,11$

4.3.4 GALAFOLD® (migalastate) estabiliza a TFG em análises de longo prazo

As análises do efeito de longo prazo do GALAFOLD® (migalastate) demonstram a estabilização eficaz do TFG_{eCKD EPI} ao longo de uma média de 36 meses (máximo de 54 meses) no estudo FACETS e seu estudo de extensão, e por até 30 meses no estudo ATTRACT. Apenas 1 paciente (2%) do estudo FACETS experimentou um declínio na TFG_e superior a 30% em 2 anos (ou seja, declínio anual superior a 16,3%). Nenhum paciente do estudo ATTRACT apresentou este

declínio. Este é o limite mínimo proposto como clinicamente relevante pela *National Kidney Foundation* (NKF) e o FDA¹⁰⁶. Como comparação, 1 paciente (6%) no braço utilizando TREs do estudo ATTRACT experimentou um declínio anual superior a 30% em 2 anos.

Um total de 9 anos de acompanhamento dos pacientes do estudo de Fase 2 (que continuaram com GALAFOLD® (migalastate) nos estudos de extensão de Fase 3) mostraram que a diferença da alteração média anualizada da TFG_{eCKD-EPI} para estes pacientes que continuaram no estudo de extensão⁹⁸, em média por 8,2 anos (máximo de 9,3), foi de -0,67 (IC 95% 1,32, -0,02; n = 12).

Este efeito de longo prazo do GALAFOLD® (migalastate) na TFG_e é comparável à mudança ao longo do tempo observada em adultos saudáveis (aproximadamente -1 mL / min / 1,73 m²)¹⁰⁵, comparando-se favoravelmente também ao declínio (superior) visto ao longo do tempo nos pacientes com doença de Fabry não tratados (-2,2 a -12,7 mL / min / 1,73 m²).

Ao extrapolar esses dois conjuntos de dados ao longo do período de 8 anos do estudo⁹⁸ podemos ver a diferença na TFG_e de mais de 50 mL / min / 1,73m² entre pacientes tratados e não tratados. Esta diferença tão grande na função renal pode potencialmente impactar na mortalidade relacionada à doença renal nos pacientes com doença de Fabry.

Assim, estes resultados fornecem evidências de que o efeito positivo do tratamento contínuo com GALAFOLD® (migalastate) sobre a função renal demonstrado nos estudos clínicos pivotais é mantido a longo prazo.

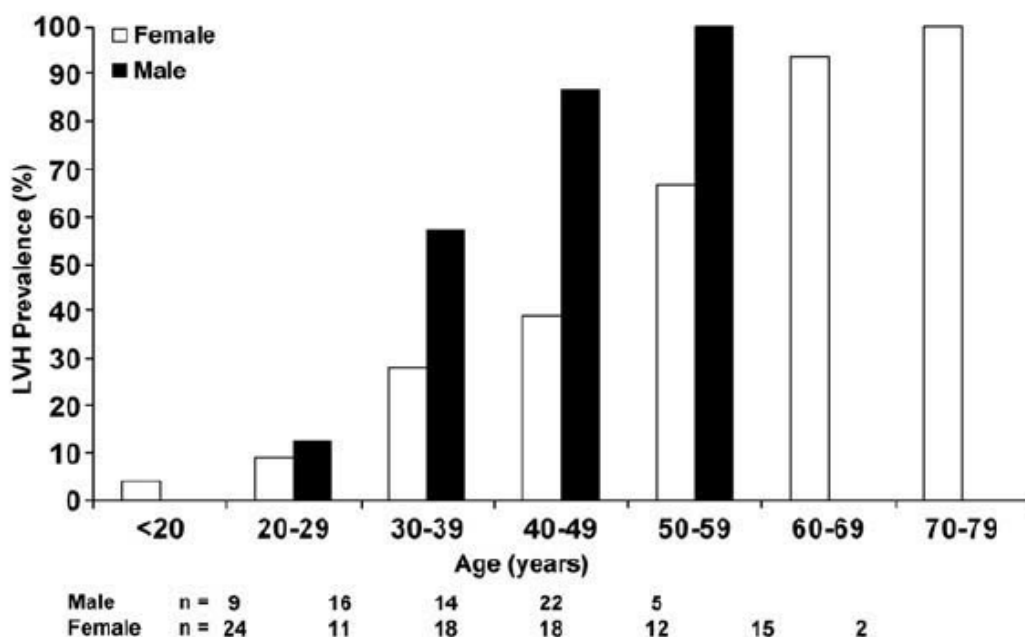
Tabela 11. Resumo da mudança anualizada na TFG após o tratamento com GALAFOLD® (migalastate) em diferentes pontos do tempo

Linha de base	Mudança anualizada na TFG_{CKD-EPI} (ml/min/1.73 m²/yr)	Fonte	População
1,5 anos	-0.4 (n=34)	ATTRACT	Pacientes que mudaram da TRE para migalastate
2,5 anos	-1.7 (n=31)	ATTRACT	Pacientes que mudaram da TRE para migalastate e continuaram no braço de extensão de 12 meses do estudo ATTRACT
3,4 anos (variação: 1,5-4,9 anos)	-0.69 (n=41)	Integração do FACETS com o estudo de Germain et al., 2016	Pacientes virgens de TRE no estudo FACETS que seguiram em acompanhamento
4-5 anos	+0.24 (n=11)	Germain et al., 2016	Pacientes que completaram os estudos de fase 2 (FAB-CL-201, FAB-CL-202, FAB-CL-203 ou FAB-CL-204) em uso de 150 mg de migalastate em dias alternados.
8,2 anos (máximo 9,3 anos)	-0.67 (n=12)	Integração dos estudos fase 2 e o estudo de Germain et al., 2016	Pacientes que completaram os estudos de fase 2 (FAB-CL-201, FAB-CL-202, FAB-CL-203 ou FAB-CL-204) em doses e regimes variados de migalastate.

4.3.5 GALAFOLD® (migalastate) melhora os resultados cardíacos na doença de Fabry

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é reconhecida como um tipo de marca registrada da cardiomiopatia da doença de Fabry¹⁰⁷⁻¹⁰⁸, causada pelo acúmulo de GL-3, lyso-GB3 e do estresse oxidativo resultante. O desenvolvimento de HVE é o maior fator de risco para complicações cardíacas, que são a principal causa de morte em pacientes com Fabry, apesar da disponibilidade das TRES.

Figura 9. Prevalência de HVE na doença de Fabry em função do gênero e da idade



Fonte: Kampmann e col., 2008

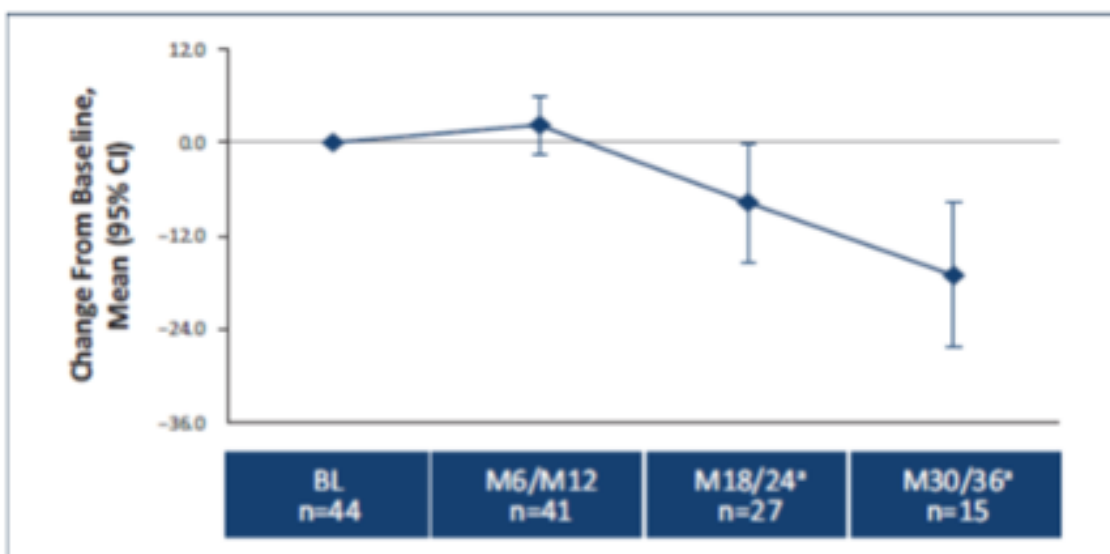
A utilidade do Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo (IMVE), uma medida de HVE, está bem documentada na literatura, demonstrando forte associação com excesso de eventos de doença cardiovascular, incluindo doença coronariana¹¹⁰ e morte súbita.¹¹¹ As reduções no IMVE estão correlacionadas com melhora da função diastólica.^{112,113} Pacientes com Fabry não tratados, independentemente do gênero, experimentam um aumento progressivo no IMVE, a medida padrão de massa cardíaca na doença de Fabry, entre 1,52 e 4,07 g/m² / ano.¹¹⁴⁻¹¹⁶

O impacto do tratamento na redução ou estabilização na massa cardíaca também se mostrou clinicamente relevante na doença de Fabry.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Dado o papel principal da HVE na cardiomiopatia de Fabry e seu valor prognóstico como fator de risco para mortalidade precoce em Fabry, as reduções no IMVE são uma medida válida do risco de eventos cardiovasculares para pacientes com Fabry.

No estudo FACETS controlado por placebo, foi observada uma redução significativa no IMVE após 18/24 meses de tratamento com GALAFOLD®

(migalastate) e continuou a diminuir conforme observado após 30/36 meses (Figura 10). Episódios de HVE foram relatados em 11 pacientes no início do estudo, a maioria dos quais mostrou uma redução no IMVE, com 5 (dentre estes 11 pacientes) demonstrando normalização do IMVE (Tabela 12)

Figura 10. Alteração média do IMVE (g/m²) da linha de base ao longo do tempo com tratamento com GALAFOLD® (migalastate) (FACETS - pacientes com mutações suscetíveis)



BL = linha de base; CI = intervalo de confiança; M = mês

* alteração estatisticamente significativa da linha de base com base no IC de 95%

Tabela 12. Alterações no IMVE (g/m²) desde a linha de base até distintos pontos de análise em pacientes tratados com GALAFOLD® (migalastate) com mutações suscetíveis e HVE na linha de base (FACETS; média do IMVE na linha de base, 138,9 g/m²)

Parâmetro	Linha de base				
	Mês 12	Mês 24	Mês 36	Mês 44	últimas observações realizadas
N	9	9	4	4	11
Alteração média da linha de base (95% CI)	-8.8 (-8.9, 26.6)	-22.5* (-41.6, -3.4)	-30.0* (-57.9, -2.2)	-33.1* (-60.9, n -5.4)	-20.8 (-37.4, -4.1)
Qualquer redução	5/9 (56%)	7/9 (78%)	4/4 (100%)	4/4 (100%)	9/11 (82%)
Normalização	0/9 (0%)	3/9 (33%)	2/4 (50%)	¾ (75%)	5/11 (46%)

IMVE normal é $\leq 95\text{g/m}^2$ para mulheres e $\leq 115\text{g/m}^2$ para homens

As análises das últimas observações realizadas, com base na última avaliação do estudo, incluem quaisquer visitas não programadas ou de término antecipado e os dados são resumidos para todos os pacientes com resultados naquele momento.

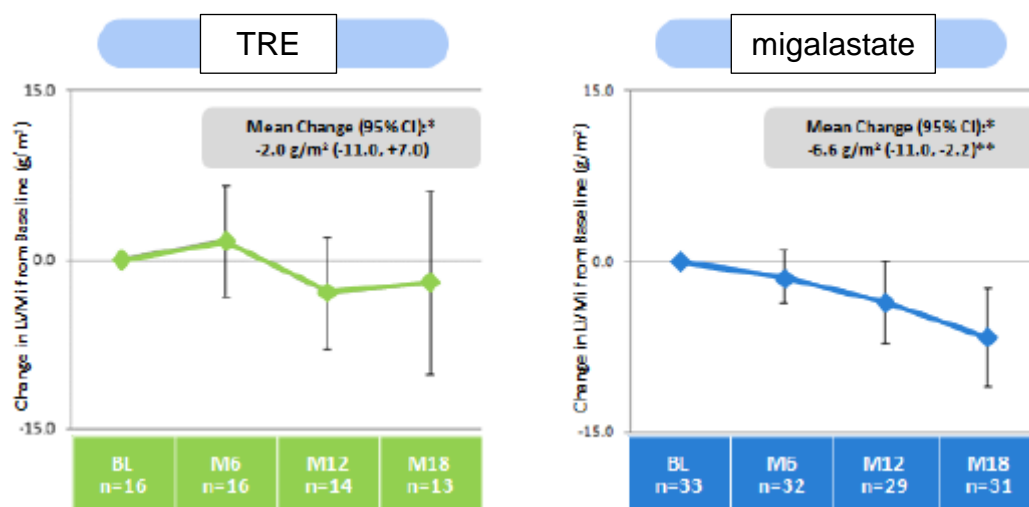
HVE-hipertrofia ventricular esquerda

* estatisticamente significativo com base no IC de 95%

No estudo ATTRACT, os pacientes com doença de Fabry estáveis com o uso de TREs foram randomizados para permanecer com TREs ou mudar para GALAFOLD® (migalastate). No braço GALAFOLD® (migalastate), verificou-se que o IMVE diminuía ao longo do tempo e era significativamente diferente da linha de base aos 18 meses (alteração média: $-6,6\text{g/m}^2$; IC de 95%: $-11,0, -2,2$; Figura 11). Por outro lado, no grupo em uso dos TREs, nenhuma diferença significativa da linha de base foi observada em qualquer um dos pontos de tempo medidos. Além disso, a redução no braço do GALAFOLD® (migalastate) foi três vezes maior do que a observada no grupo TREs aos 18 meses.

Esses dados demonstram que o uso de GALAFOLD® (migalastate) levou a uma redução significativa do IMVE em pacientes com doença de Fabry que estavam em uso de TRE.

Figura 11. Alteração do IMVE desde a linha de base até 18 meses com GALAFOLD® (migalastate) e TREs: médias e ICs de 95%



Abreviações: BL, linha de base; CI, intervalo de confiança; TRE, terapia de reposição enzimática; LVMI, índice de massa ventricular esquerda; M, mês; n, número.

Notas de rodapé: * Mudança média até o mês 18 em pacientes tratados randomizados com mutações suscetíveis.

** Estatisticamente significativo (IC 95% não se sobrepõe a 0).

Fonte: ATTRACT J Med Genet 2016

As reduções no IMVE mostraram ser altas entre os pacientes com HVE já desde o início do estudo ($\geq 90\%$ em 24 e 30 meses) com 31% dos pacientes atingindo níveis normais do IMVE com base na última avaliação disponível (Tabela 13)

Tabela 13. Alterações no IMVE (g/m²) desde a linha de base até distintos pontos de análise em pacientes tratados com GALAFOLD® (migalastate) com mutações suscetíveis e HVE na linha de base (ATTRACT; média do IMVE na linha de base, 116,7 g/m²)

Parâmetro	Linha de base				
	Mês 12	Mês 18	Mês 24	Mês 30	últimas observações realizadas
N	12	13	11	10	13
Alteração média da linha de base (95% CI)	-5.2 (-11.9, 1.6)	-8.4* (-14.9, -2.0)	-14.7* (-21.4, -8.10)	-10.0* (-16.6, -3.3)	-9.0* (-14.5, -3.6)
Qualquer redução	5/9 (56%)	7/9 (78%)	4/4 (100%)	4/4 (100%)	9/11 (82%)
Normalização	0/9 (0%)	3/9 (33%)	2/4 (50%)	¾ (75%)	5/11 (46%)

IMVE normal é ≤ 95 g/m² para mulheres e ≤ 115 g/m² para homens

As análises das últimas observações realizadas, com base na última avaliação do estudo, incluem quaisquer visitas não programadas ou de término antecipado e os dados são resumidos para todos os pacientes com resultados naquele momento.

HVE-hipertrofia ventricular esquerda

* estatisticamente significativo com base no IC de 95%

4.4 Conclusões

As principais causas de morte prematura na doença de Fabry são as insuficiências cardíaca e renal, sendo que a insuficiência renal também aumenta o risco de eventos cardíacos. No tratamento de pacientes com doença de Fabry, GALAFOLD® (migalastate):

- Aborda a patologia subjacente reduzindo o acúmulo de GL-3 / GB-3
- Previne empiricamente o declínio da função renal em 9 anos de acompanhamento
- Reduz empiricamente a HVE em 18 meses de tratamento e mantém esta redução em longo prazo

As evidências disponíveis apoiam a afirmação de que GALAFOLD® (migalastate) salva vidas. Os dados clínicos apresentados incluem dados não randomizados e pequeno número de pacientes, no entanto, isso não é incomum para uma doença rara e com alto risco de vida. Os resultados apresentados são consistentes para a interpretação de desfechos clínicos relevantes e conhecidos por estarem associados à mortalidade prematura.

Vários líderes de opinião, responsáveis pelo tratamento de pacientes com doença de Fabry no Brasil, estão dispostos a discutir com a CONITEC a importância dos dados clínicos apresentados. Caso a comissão considere que esta discussão colaboraria com dados adicionais às evidências apresentadas acima, a AMICUS Therapeutics se disponibiliza a promover este encontro.

5 GALAFOLD® (migalastate): Declaração dos principais especialistas brasileiros

No Brasil, estima-se hoje que cerca de 800 a 1000 pacientes estejam recebendo tratamento com reposição enzimática (TRE) para a Doença de Fabry, embora o acesso da população brasileira à esta modalidade terapêutica esteja apenas disponível para aqueles que demandam ativamente através de ações judiciais.

A reposição enzimática como modalidade de tratamento para a Doença de Fabry tem sido amplamente utilizada em nosso país ao redor dos últimos vinte anos, tendo se mostrado efetiva e segura.

GALAFOLD® (migalastate) é um novo medicamento oral, de precisão, que foi recentemente aprovado para uso no Brasil pela ANVISA (dezembro de 2019) para um subgrupo de pacientes com Doença de Fabry que apresentam mutações suscetíveis à droga. GALAFOLD® (migalastate) está também sob análise da CONITEC para que possa ser incorporado ao SUS, sendo que é fundamental que especialistas na área se posicionem quanto ao comparador adequado para fundamentar a decisão pelo Comitê de Avaliação Tecnológica.

Como especialistas na Doença de Fabry, nós abaixo assinados nos manifestamos enfaticamente pelo entendimento de que a TRE é o único comparador adequado para a análise da efetividade, da segurança e dos custos ligados ao tratamento com GALAFOLD® (migalastate). Tal posição se fundamenta na presente realidade, já que a maioria dos pacientes com indicação de tratamento já estão recebendo TRE no Brasil. A incorporação do GALAFOLD® (migalastate) pelo SUS seria oportuna, contribuindo para a otimização do tratamento de Fabry, superando as dificuldades logísticas naturais em um país com dimensões continentais e reduzindo o uso de recursos da Saúde relacionados às infusões quinzenais da TRE.

Adicionalmente, informamos ser do nosso conhecimento que o GALAFOLD® (migalastate) está, na América do Sul, disponível para o tratamento de Fabry e

aprovado para reembolso pelos órgãos oficiais responsáveis na Argentina e na Colômbia.

Respeitosamente,

Dr Roberto Giugliani	Prof do Departamento de Genética da UFRS
Dra Ana Maria Martins	Profa Adjunto da UNIFESP
Dr Charles Lourenço	Prof do Centro Universitário Estácio – Ribeirão Preto
Dra Sandra Marques	Médica do Hospital de Base do Distrito Federal
Dr Murilo Antunes	Prof da Fac de Med da Univ São Francisco (SP)
Dr Osvaldo Merege	Prof de Nefrologia da Fac de Med de Ribeirão Preto
Dra Maria Helena Vaisbich	Médica Assistente do Inst. da Criança - USP
Dr Joseph Brooks	Prof Assistente da Univ Metropolitana de Santos
Dra Maria Lucía	Membro da Sociedade Brasileira de Genética Médica

6 Custo-efetividade

Conforme requerido pelos representantes do DGITS em reunião com a AMICUS Therapeutics no dia 24 de setembro de 2020 e considerando que nenhum tratamento modificador da doença está oficialmente disponível no SUS, uma análise de custo-efetividade foi adaptada para o Brasil para comparar o GALAFOLD® (migalastate) com os melhores cuidados de suporte (BSC), sendo que esse tratamento no SUS limita-se ao manejo dos sintomas e complicações renais e cardíacos dos pacientes com doença de Fabry.

6.1 População

Um modelo internacional de custo-efetividade foi adaptado para a perspectiva do SUS, e considera duas populações clínicas de pacientes com doença de Fabry: homens com doença de Fabry clássica e mulheres ou homens com doença de Fabry de início tardio ou atípica (doravante denominadas clássica e de início tardio, respectivamente).

Os pacientes clássicos e de início tardio são modelados separadamente usando diferentes probabilidades de transição e os resultados do modelo são agregados considerando a proporção de pacientes com doença de Fabry que têm o tipo de doença clássica e de início tardio.

O modelo é configurado para permitir a seleção de duas populações iniciais: a primeira considera as características da população randomizada no estudo ATTRACT, e a segunda é uma coorte hipotética de pacientes recém-diagnosticados com **pacientes adultos e adolescentes com idade ≥ 16 anos com doença de Fabry que apresentam mutações suscetíveis**. A população de início com 16 anos é usada no caso base, por ser a idade de início da indicação de bula do GALAFOLD® (migalastate).

6.2 Contexto local

Até o presente momento, não existe um protocolo clínico e diretriz terapêutica (PCDT) para a doença de Fabry estabelecido pelo Ministério da Saúde do Brasil, assim como também não há um medicamento oficialmente incorporado pelo SUS para o tratamento desses pacientes.

6.3 Perspectiva de análise

A perspectiva utilizada nesta análise é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

6.4 Tratamentos em comparação

GALAFOLD® (migalastate) foi comparado nesta análise aos melhores cuidados de saúde (BSC).

6.5 Horizonte do tempo

O horizonte de tempo considerado foi o de toda a vida (*lifetime*).

6.6 Taxa de Desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% no caso base, tanto para os resultados clínicos quanto econômicos¹¹⁹.

6.7 Método de modelagem

Um modelo de Markov compreendendo 11 estados de saúde foi desenvolvido: nenhum sintoma, acroparestesia (dor), sintomas, doença renal em estágio terminal (DRET), complicações cardíacas, acidente vascular cerebral, DRET e complicações cardíacas, DRET e acidente cerebrovascular, complicações cardíacas e acidente cerebrovascular, DRET e complicações cardíacas e acidente cerebrovascular e óbito. A estrutura do modelo é semelhante à de Rombach e colegas (2013)¹²⁰, os pacientes evoluem de assintomáticos para dor

ou sintomas, de sintomas para um estado de complicação única, de uma complicação única para duas complicações, então para o estado de complicação tripla.

As probabilidades de transição da linha de base dependentes da idade dos sintomas às complicações (eventos cerebrovasculares, cardíacos, renais) foram derivadas de curvas de Kaplan-Meier digitalizadas relatadas em Beck et al. 2018¹²¹ e implementadas no modelo. Curvas de Kaplan-Meier para homens foram usadas para representar pacientes clássicos de Fabry e as curvas de Kaplan-Meier para mulheres para representar pacientes não clássicos.

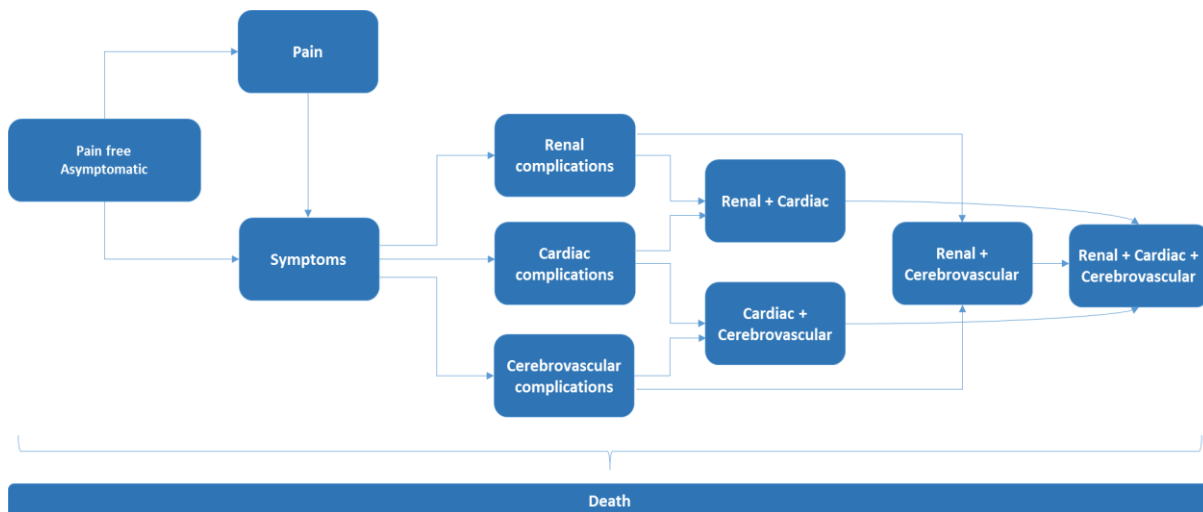
Hazard ratios (HR) foram incluídas no modelo para ajustar o risco de complicações subsequentes após a ocorrência de complicações primárias (por exemplo, a TR de experimentar um evento cardíaco após um evento renal). HRs são aplicadas nas probabilidades de transição da linha de base dependentes da idade de Beck 2018¹²¹. Esses HRs foram extraídos da literatura disponível (Arends 2017; Rodgers 2004; Currie 2019). Para pacientes que experimentam um terceiro evento, o modelo inclui a opção de usar o HR máximo ou seguir uma abordagem multiplicativa. A abordagem máxima, como a opção mais conservadora, é usada no caso base.

As probabilidades anuais de movimentação entre estados de saúde pré-evento (sem sintomas, dor, sintomas) foram assumidas como independentes da intervenção lodelada (migalastate ou BSC) e foram retiradas de Rombach et al. (2013)¹²⁰.

A mortalidade da população geral específica por idade e sexo foi aplicada a pacientes nos estados pré-evento. O risco versus a mortalidade da população em geral foi aplicado para pacientes com complicações, para contabilizar o excesso de mortalidade após uma complicação. Para eventos cerebrovasculares e cardíacos foram incluídas as taxas de letalidade.

Devido a limitação de dados, a seguinte premissa foi feita: O estado de transição para o curso não tratado de doença de Fabry foi baseado no período anterior ao da introdução das terapias de reposição enzimática (ERT).

Figura 12. Diagrama de modelo simplificado



6.8 Eventos Cerebrovasculares e Cardíacos

Os eventos cerebrovasculares são estratificados em acidente vascular cerebral (AVC) e ataque isquêmico transitório (AIT), e as taxas de letalidade de caso são aplicadas a eventos de acidente vascular cerebral agudo. Os AVCs não fatais são divididos por gravidade: leve não incapacitante, moderadamente incapacitante e severamente incapacitante.

Os eventos cardíacos são estratificados em arritmias, síndrome coronariana aguda (SCA), insuficiência cardíaca (IC) e procedimentos cardíacos, de acordo com as definições adotadas por Beck et al., 2018¹²¹. Síndrome coronariana aguda (SCA) e insuficiência cardíaca (IC) foram associados a uma taxa de letalidade aguda.

Para todos os eventos cerebrovasculares e cardíacos, o evento de mortalidade em relação à população em geral é aplicado além do período agudo. Diferentes

utilidades e custos são atribuídos dependendo do evento e do tempo desde o evento (agudo/pós-agudo).

6.9 Doença renal em estágio final

Os eventos renais são definidos como DRET (ou seja, TFG <15ml/min/1,73m²). Após a ocorrência de DRET, todos os pacientes são designados para hemodiálise para contabilizar as diferenças nos custos. Pacientes com DRET em diálise apresentam mortalidade excessiva em comparação com a população em geral. Uma proporção de pacientes irá receber um transplante - isso não é modelado como um estado de saúde separado, em vez disso, os custos únicos (one-off) são aplicados à proporção de pacientes com DRET.

6.10 Descontinuação

A descontinuação do tratamento foi observada em alguns estudos clínicos⁹ para TREs, enquanto a prática clínica e o estudo ATTRACT mostraram pouca ou nenhuma descontinuação. A consulta com os especialistas clínicos brasileiros (anteriormente citados neste documento) sugeriu que a descontinuação na prática clínica é improvável, então não foi considerada no caso base.

6.11 Desfechos de saúde e medidas de efetividade utilizadas no modelo

6.11.1 Probabilidades antes do primeiro evento

As probabilidades anuais de movimentação entre estados de saúde pré-evento (sem sintomas, dor, sintomas) foram retiradas de Rombach et al. (2013)¹²⁰.

Tabela 14. Probabilidades de transição

Transição	Doença Clássica	Doença tardia	Referência
Assintomático > Dor	0,083	0,0472	Rombach 2013
Assintomático > Sintomas	0,0391	0,0391	Rombach 2013
Dor > Sintomas	0,0711	0,1018	Rombach 2013

6.11.2 Risco de eventos clínicos

O risco de sofrer eventos cardíacos, renais e cerebrovasculares foi determinado com base na idade, sexo e história prévia de eventos.

Os dados do Fabry Outcomes Survey (FOS) foram selecionados para informar o risco de linha de base de eventos, uma vez que foi o maior estudo (N=672) identificado a partir de uma revisão sistemática de estudos observacionais que relataram o risco de eventos desconstruídos (por exemplo, sobrevida livre de problemas de coração, sobrevida livre de problemas de cerebrovasculares, sobrevida livre de problemas nos rins em oposição à sobrevida livre de eventos) por idade e sexo. Curvas separadas foram usadas para homens e mulheres, com estimativas de risco variando por idade. Assumiu-se que as curvas para os homens representavam a doença de Fabry clássica, enquanto as curvas para as mulheres representavam a doença de Fabry de início tardio.

Modelos paramétricos padrão (exponencial, Weibull, Gompertz, log-logístico, log-normal e as distribuições gama generalizadas) foram ajustados aos dados observados de Beck et al. 2018 usando o pacote flexsurv em R. A qualidade do ajuste versus os dados KM e a seleção do modelo foi baseada em:

- Uma avaliação visual preliminar do ajuste do modelo em relação aos dados KM observados, usando gráficos de diagnóstico associados a cada uma das distribuições sendo consideradas.
- O critério de informação de Akaike (AIC) e o critério de informação Bayesiano (BIC) para cada uma das distribuições ajustadas, com valores mais baixos indicando melhor ajuste.

As tabelas a seguir apresentam o AIC e o BIC para diferentes modelos paramétricos ajustados aos dados cardíacos, cerebrovasculares e dados KM renais de Beck 2018¹²¹. As seguintes distribuições foram selecionadas para cada tipo de evento:

- Para eventos cardíacos em mulheres, o melhor ajuste baseado em AIC/BIC foi observado com a distribuição Gama generalizada.
- Para eventos cardíacos em homens, a distribuição de Weibull foi selecionada porque produziu o melhor ajuste com base em AIC/BIC.
- Para eventos cerebrovasculares em mulheres, a distribuição selecionada foi Weibull por ter produzido melhor ajuste visual.
- Para eventos cerebrovasculares em homens, a distribuição Generalised Gamma foi selecionada porque produziu o melhor ajuste visual com base em AIC/BIC.
- Para eventos renais em homens, a distribuição Weibull foi selecionada porque produziu o melhor ajuste visual com base em AIC/BIC.
- Para eventos renais em mulheres, a distribuição Lognormal foi selecionada porque produziu o melhor ajuste visual com base em AIC/BIC.

Tabela 15. AIC e BIC de diferentes modelos paramétricos para eventos cardíacos ajustados a Beck 2018¹²¹.

	Mulheres		Homens	
Modelo	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	1.600	1.607	1.476	1.484
Exponencial	1.850	1.854	1.698	1.702
Lognormal	1.644	1.652	1.481	1.489
Log-Logística	1.625	1.633	1.477	1.484
Gama Generalizada	1.591	1.602	1.476	1.488
Gompertz	1.594	1.601	1.498	1.506
Distribuição selecionada	Generalised Gamma		Weibull	

Critério de informação de Akaike (AIC) e critério de informação Bayesiano (BIC)

Tabela 16. AIC e BIC de diferentes modelos paramétricos para eventos cerebrovasculares ajustados a Beck 2018¹²¹.

	Mulheres		Homens	
Modelo	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	636	644	505	513
Exponencial	758	762	590	594
Lognormal	648	655	502	510
Log-Logística	639	647	504	512
Gama Generalizada	637	648	504	516
Gompertz	636	644	514	521
Distribuição selecionada	Generalised Gamma		Weibull	

Tabela 17. AIC e BIC de diferentes modelos paramétricos para eventos renais ajustados a Beck 2018¹²¹.

	Mulheres		Homens	
Modelo	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	221	229	813	821
Exponencial	224	228	868	872
Lognormal	221	228	821	828
Log-Logística	221	229	816	823
Gama Generalizada	223	234	812	824
Gompertz	223	230	813	821
Distribuição selecionada	Lognormal		Weibull	

6.12 Mudança relativa no risco de eventos em pacientes com história prévia de eventos

Para informar como o risco de complicações muda em pacientes que apresentam eventos cardíacos, cerebrovasculares ou renais adicionais, os estudos observacionais em pacientes de Fabry foram consultados primeiro.

Embora as evidências dos estudos de Fabry que relataram a influência de evento anterior no evento subsequente tenham sido priorizadas, nenhum estudo de Fabry foi identificado relatando o aumento do risco de eventos cardíacos após eventos cerebrovasculares ou aumento do risco de doença cardíaca ou cerebrovascular após o evento renal. Embora um estudo em pacientes de Fabry tenha relatado o aumento do risco de eventos cerebrovasculares em pacientes com doença vascular, a relação foi insignificante (HR de 1,062 [0,14-8,093])¹²² e

em desacordo com evidências de estudos não Fabry, que relataram um maior risco de eventos cerebrovasculares em pacientes com infarto do miocárdio¹²³, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e angina¹²⁴. Portanto, para informar as relações em que os dados dos estudos de Fabry não estavam disponíveis ou em desacordo com as evidências existentes, foram usados dados de estudos não Fabry. Um resumo do HR usado para cada evento subsequente é fornecido na Tabela 18, enquanto a abordagem para calcular esse HR segue nas seções subsequentes.

Tabela 18. HRs de passar eventos subsequentes

Transição	HR	Fonte
Cardíaco>Evento cerebrovascular	1,60	(Rodgers et al., 2004) / Curie et al. (2019)
Cardíaco> DRET	1	Premissa
DRET> Cardíaco	3,42	Currie 2019 ¹²⁵
DRET> Evento cerebrovascular	3,42	Currie 2019 ¹²⁵ /Premissa
Cerebrovascular> Cardíaco	1,54	(Arends et al., 2017a)/Premissa
Cerebrovascular> DRET	1	Premissa

6.13 Aumento no risco de eventos cerebrovasculares após eventos cardíacos

O aumento no risco de eventos cerebrovasculares após eventos cardíacos foi baseado em um estudo de base populacional de indivíduos com idade >65 anos no norte da Inglaterra¹²⁴ para arritmia, SCA e insuficiência cardíaca e em Curie et al. (2019)¹²⁵ para procedimentos cardíacos. Dada a distribuição de eventos cardíacos na Tabela 19, um HR de 1,60 (IC 95% 1,14 - 2,25) para experimentar eventos neurológicos, dados eventos cardíacos anteriores, foi usado no modelo.

Tabela 19. Taxa de risco de ocorrência de evento cerebral para pacientes com histórico de evento cardíaco anterior

Tipo de evento cardíaco	HR de experimentar evento cerebral	Fonte
Arritmia	2,12 (1,47 - 3,06)	Rodgers 2004
Síndrome coronária aguda	1,16 (0,82 - 1,62)	Rodgers 2004
Insuficiência cardíaca	1,42 (1,05 - 1,92)	Rodgers 2004
Procedimentos cardíacos	1,42 (1,05 - 1,92)	Currie 2019

6.14 Aumento no risco de DRET após eventos cardíacos

No caso base, foi assumido que o risco de DRET não aumenta para pacientes que passaram por eventos cardíacos (HR = 1). Esta suposição foi tomada devido à falta de evidências consistentes em pacientes com doença de Fabry e porque é conservadora para GALAFOLD® (migalastate).

6.15 Aumento no risco de eventos cardíacos e cerebrovasculares após DRET

O aumento no risco de eventos cardíacos e cerebrovasculares após DRET foi baseado em um estudo observacional retrospectivo de base populacional usando CPRD¹²⁵, que relatou HR para eventos cardiovasculares por estágio de DRC versus o estágio de referência de DRC estágio G2 (Tabela 20).

Tabela 20. HRs de passar por eventos cardiovasculares por estágio de DRC

Estágio de DRC	HR para eventos cardiovasculares	Distribuição de pacientes por estágio de DRC (calculado de Ramaswami 2019 e Beck 2018)
G1: ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	0,7 (0,55-0,89)	48,30%
G2: 60–89 ml/min/1,73 m ²	1 (1-1)	37,60%
G3a: 45–59 ml/min/1,73 m ²	1,28 (1,21-1,36)	9,30%
G3b: 30–44 ml/min/1,73 m ²	1,65 (1,54-1,77)	3,72%
G4: 15–29 ml/min/1,73 m ²	2,21 (2-2,45)	1,09%
G5b: 15 ml/min/1,73 m ²	3,14 (2,46-4)	-

Um HR de passar por eventos cardiovasculares para pacientes com DRET versus pacientes sem DRET de 3,42 (IC 95% 2,95 - 3,90), foi calculado inferindo a distribuição de pacientes em estágios de DRC usando Ramaswami 2019¹²⁶ e Beck et al. (2018)¹²¹. Especificamente, a partir de Ramaswami¹²⁶ foi assumido que a TFGe segue uma distribuição normal com uma média de 89,04 e desvio padrão de 26,49. Isso permitiu calcular a distribuição dos pacientes em cada estágio da DRC. Posteriormente, essa distribuição foi normalizada para as proporções relatadas pelo estágio de DRC em Beck 2018¹²¹

6.16 Aumento no risco de eventos cardíacos após eventos cerebrovasculares

Embora houvesse evidências consideráveis para sugerir um aumento no risco de eventos cardíacos, como IM após um evento cerebral¹²³, a maioria dos estudos relata riscos em vez de riscos relativos. Portanto, o aumento no risco de eventos cardíacos após eventos neurológicos foi retirado de Arends et al 2017¹²⁷, assumindo que o aumento no risco de sofrer eventos cardíacos é equivalente ao aumento no risco de qualquer evento após evento cerebral.

6.17 Aumento no risco de DRET após eventos cerebrovasculares

No caso base, foi assumido que o risco de DRET não aumenta para pacientes que passaram por eventos cerebrovasculares (HR = 1). Esta suposição foi feita devido à falta de evidências consistentes em pacientes com doença de Fabry e porque é conservador para migalastate.

6.18 Gravidade de eventos

6.18.1 Eventos cerebrovasculares

Os eventos cerebrovasculares foram primeiro segregados em acidente vascular cerebral e ataques isquêmicos transitórios (AIT) com base em dados sobre a distribuição desses eventos de uma população do Reino Unido, devido aos dados limitados disponíveis em pacientes Fabry. A distribuição de caso-base entre AVC e AIT foi calculada usando estimativas de incidência na população em geral do primeiro AVC¹²⁸ e do primeiro AIT¹²⁹. A distribuição de um estudo retrospectivo (59% de AVC, 39% de AIT) que relatou desfechos em pacientes do sexo feminino com doença de Fabry¹³⁰ parecia semelhante ao observado na população geral de mulheres. A proporção de eventos CV que foram AVC parece ligeiramente maior em pacientes com Fabry, o que implica que as suposições de caso-base eram conservadoras.

Tabela 21. Distribuição de eventos cerebrovasculares

Evento cerebrovascular	Caso base		Fonte
	Homens	Mulheres	
AVC	74%	53%	Public Health England, 2018
AIT	26%	47%	Rothwell et al., 2005

Os eventos cerebrovasculares que foram determinados como um evento de AVC foram então estratificados por gravidade (se o evento não foi fatal). A distribuição de caso-base da gravidade do AVC (Tabela 22) foi informada por um estudo populacional OXVASC que rastreou a escala de classificação modificada (mRS) de sobreviventes de AVC em 3 meses¹³¹. Na análise de cenário, a mRS um mês após o AVC em pacientes com fibrilação atrial foi testada¹³².

Tabela 22. Distribuição da gravidade do AVC

Gravidade do AVC	Caso base	
	%	N
Menor (mRS<3)	61,94%	869
Moderado (mRS 3-4)	30,72%	431
Maior (mRS=5)	7,34%	103
Fonte	(Ganesh et al., 2017)	

6.18.2 Eventos cardíacos

Vários estudos relatando desfechos cardíacos em pacientes com doença de Fabry foram identificados no SLR de estudos observacionais^{46,130,133-137}. Os seguintes desfechos cardíacos foram relatados e usados no modelo: Arritmias (uma agregação de taquicardia ventricular, fibrilação atrial e qualquer outra forma de arritmia); SCA: infarto do miocárdio ou angina; operações cirúrgicas cardíacas (marca-passo, CDI e doença cardíaca progressiva [DCP]); e insuficiência cardíaca.

Os dados foram agregados e combinados para estimar a distribuição dos diferentes eventos relatados pelos estudos. O caso base usou uma distribuição não ajustada com base no número agrupado de eventos relatados nos estudos (Tabela 23).

Tabela 23. Distribuição de eventos cardíacos

Eventos cardíacos	Distribuição
Arritmias	34,9% (67)
SCA	22,91% (44)
Procedimentos cardíacos*	36,46% (70)
Insuficiência cardíaca	5,73% (11)

6.18.3 Trajetória após DRET

Na ocorrência de DRET, todos os pacientes foram designados para diálise, com o tipo de diálise determinado com base na opinião dos especialistas brasileiros anteriormente citados: 100% dos pacientes foram designados para hemodiálise e os 22% restantes foram designados para diálise peritoneal. No caso base, 47,5% dos pacientes com DRET foram presumidos para receber um transplante de rim.

6.19 Mortalidade

O risco de mortalidade de linha de base foi obtido a partir das tabelas de vida da população geral do Reino Unido mais recentes (2016-2018) por idade e sexo¹³⁸. As tabelas de vida foram ajustadas para excluir mortes relacionadas a DRET e DCV, multiplicando seus valores pela proporção de mortes não DCV e não relacionadas a DCV. Essas proporções foram calculadas extraíndo as mortes atribuídas aos seguintes códigos CID: N185, I210, I213, I214, I219, I220, I252, I630, I631, I634, I635, I638, I639, I 500, I501, I509, do conjunto de dados 21st Century Mortality para Inglaterra e País de Gales¹³⁹.

Apesar dos dados de mortalidade geral da população no Brasil serem disponibilizados pelo Instituto Nacional de Geografia e Estatística (IBGE), dados específicos de mortalidade relacionada à doença de Fabry não estão disponíveis. Desta forma, assumiu-se que esta mortalidade específica é similar aos dados utilizados na submissão feita ao NICE no Reino Unido.

Os parâmetros para um modelo de Gompertz foram então derivados com base em parâmetros de sobrevivência ajustados. Foi escolhida uma distribuição de

Gompertz, pois demonstrou fornecer um ajuste extremamente próximo aos dados de mortalidade em países desenvolvidos¹⁴⁰. Parâmetros separados foram calculados para idades de 0-74 e 75+, pois a taxa de mortalidade muda dramaticamente aos 75 anos de idade. Parâmetros separados também foram calculados para homens e mulheres, com estes mais tarde combinados com base na distribuição dos casos clássicos e de início tardio de Fabry para calcular uma mortalidade média para a coorte completa em cada idade. Esses parâmetros foram usados para modelar padrões de mortalidade em pacientes Fabry sem complicações (sem sintomas, dor, sintomas). Os parâmetros calibrados para o modelo de Gompertz são fornecidos na Tabela 24.

Tabela 24. Parâmetros do modelo de Gompertz calibrados contra dados de mortalidade por sexo e faixa etária.

Parâmetro	Homens		Mulheres	
	<75	≥ 75	<75	≥ 75
λ	-9.41	-11.70	-9.86	-12.88
γ	0.07	0.11	0.07	0.12

Para pacientes com eventos cardiovasculares e cerebrovasculares, a taxa de letalidade aguda foi aplicada na ocorrência do evento, dependendo da idade e sexo. Isso era aplicável a AVC, SCA e IC. Além do período agudo, o excesso de mortalidade na forma de HRs foi aplicado conforme detalhado nas seções abaixo. Embora complicações como AIT, arritmias, procedimentos cardíacos e eventos renais possam ter conferido mortalidade adicional, elas não parecem estar associadas a um risco maior na fase aguda. Portanto, o excesso de mortalidade foi aplicado independentemente do tempo desde o evento.

Na ocorrência de um acidente vascular cerebral, evento SCA ou IC, a taxa de letalidade foi aplicada. Os eventos fatais incorreram em um custo e a morte foi presumida para ocorrer dentro do dia. Embora as estimativas reflitam a mortalidade em 30 dias, geralmente os eventos fatais tendem a ocorrer com mais frequência perto do evento. A introdução de uma distribuição de tempo até a

morte fatal exigiria parâmetros e suposições adicionais com um provável impacto insignificante nos resultados, portanto, os eventos fatais foram processados até o evento de morte imediatamente.

Diversas pesquisas ad-hoc direcionadas foram conduzidas para identificar as taxas de letalidade associadas a cada um dos eventos no Reino Unido. . Dados mais recentes foram priorizados; onde várias fontes foram identificadas, as premissas mais conservadoras foram adotadas. Os especialistas no tratamento da doença de Fabry anteriormente citados concordaram em manter esta premissa para o Brasil e a consideraram como conservadora. Dados mais recentes foram priorizados; onde várias fontes foram identificadas, as premissas mais conservadoras foram adotadas.

As taxas de letalidade associadas ao AVC foram obtidas da National Sentinel Audit¹⁴¹, ajustado por sexo e idade com base em Seminog et al., 2019¹⁴² (Tabela 25). Os especialistas no tratamento da doença de Fabry anteriormente citados concordaram em manter esta premissa para o Brasil

Tabela 25. Taxas de letalidade associadas a AVC

Faixa etária (anos)	Homens	Mulheres
20–34	6.02% (248)	5% (304)
35–54	6.18% (2237)	6.16% (3597)
55–64	6.73% (3045)	8.08% (5640)
65–74	9.23% (7184)	9.7% (9900)
75–84	12.58% (16760)	13.93% (14513)
≥85	18.47% (20944)	20.61% (9495)
Total	11.77% (50418)	15.36% (43449)

As taxas de letalidade associadas com SCA eram dependentes da idade e do sexo (

Tabela 26) com base nas taxas de letalidade observadas após infarto do miocárdio na Inglaterra em 2010^{143,144}. Os especialistas no tratamento da doença

de Fabry anteriormente citados concordaram em manter esta premissa para o Brasil

Tabela 26. Taxas de letalidade associadas à síndrome coronariana aguda

Faixa etária (anos)	Homens	Mulheres
30-54	14.00%	13.00%
55-64	14.00%	18.00%
65-74	20.00%	25.00%
75-84	28.00%	36.00%
≥85	38.00%	46.00%
Total	32.00%	30.00%

As taxas de letalidade associadas à insuficiência cardíaca foram obtidas a partir de uma análise de pacientes escoceses com insuficiência cardíaca sem diabetes entre 2004 e 2013¹⁴⁵ (Tabela 27). Os especialistas no tratamento da doença de Fabry anteriormente citados concordaram em manter esta premissa para o Brasil

Tabela 27. Taxas de letalidade associadas à insuficiência cardíaca

Faixa etária (anos)	Homens	Mulheres
20-39	4% (130)	4.6% (199)
30-49	4.4% (1248)	7.8% (2953)
50-69	6.9% (7242)	10% (14175)
70-89	16.5% (36469)	17.7% (29013)
Total	12.7% (45089)	16.2% (46340)

Pacientes com DRET em diálise e pacientes com eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares pós-agudos experimentaram mortalidade excessiva, operacionalizada por meio da aplicação de HRs nas estimativas de mortalidade de linha de base (dependendo da idade e sexo). A abordagem multiplicativa foi usada para estimar a HR para pacientes com complicações múltiplas, por exemplo, cardíaca e cerebrovascular, cardíaca e DRET, cerebrovascular e DRET, cardíaca, cerebrovascular e DRET. Embora não seja usado no caso base, o modelo também permite que o usuário selecione a HR máxima para denotar a influência de comorbidades cardíacas ou cerebrovasculares.

As estimativas de mortalidade de longo prazo associada a complicações foram obtidas de estudos do Reino Unido usando o registro OXVASC¹³¹, THIN¹⁴⁶, CPRD¹⁴⁷ e todas as estatísticas de episódios do England Hospital¹⁴⁸ (Tabela 28). Os especialistas no tratamento da doença de Fabry anteriormente citados concordaram em manter esta premissa para o Brasil

Para calcular uma HR para mortalidade associada a cada evento (cardíaco; cerebrovascular; renal), uma HR média ponderada foi calculada com base nas HRs para cada nível de gravidade e na distribuição dos eventos por nível de gravidade.

Tabela 28. Mortalidade associada a complicações.

Evento	HR do Caso Base	Fonte
AIT	1,36 (0,73-2,52)	Ganesh et al., 2017
AVC leve	1,49 (0,87–2,62)	Ganesh et al., 2017
AVC moderado	3,97 (2,16-7,27)	Ganesh et al., 2017
AVC grave	9,00 (4,84-16,74)	Ganesh et al., 2017
Arritmia cardíaca	1,34 (0,85-1,83)*	Edwards et al., 2012, TA275
Insuficiência cardíaca/procedimentos cardíacos	3,02 (2,96-3,08)	Taylor et al., 2019
SCA por idade (dados sobre enfarte do miocárdio)	<65: 1,80 (1,60-2,02) 65-70: 1,71 (1,59-1,84) 70-75: 1,50 (1,42-1,59) >75: 1,45 (1,38-1,53)	Gitsels et al., 2017
DRET em diálise	4,98 (4,49-5,46)	Storey et al., 2018
*25% SE da média assumida		

6.20 Eventos adversos

Os eventos adversos (EAs) incluídos no modelo foram determinados a partir dos braços TRE e migalastate do estudo ATTRACT. EAETs que foram relatados em >10% dos braços TRE ou migalastate foram considerados para inclusão no modelo. Muitos EAs foram relatados no estudo, no entanto, a maioria deles são

leves e improváveis de incorrer em custos ou desutilidades e, portanto, não foram considerados.

Os eventos adversos incluídos no modelo são apresentados na Tabela 29 abaixo. As probabilidades anuais de cada EAET foram derivadas das observadas no estudo ATTRACT após o ajuste para a duração da exposição.

Tabela 29. Probabilidade anual de evento adverso emergente do tratamento (EAET)

EAET	Migalastate
Dor de cabeça	18,20%
Gripe	9,90%
Dispneia	7,90%
Infecção das vias aéreas superiores	7,90%
Infecções do tracto urinário	2,00%
Gastrite	2,00%

EAET, evento adverso emergente do tratamento

6.21 Dados de qualidade de vida relacionada a saúde utilizados nesta análise de custo-efetividade

Utilidade medidas usando o EQ-5D-3L, avaliados de acordo com as preferências do Reino Unido, foram usados no modelo para representar a qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes.

Sabemos que estes dados podem não refletir de forma efetiva a realidade brasileira, mas assumimos que a CONITEC entende estas limitações como foi mencionado na avaliação realizada para **REPLAGAL® (alfa-agalsidase) e FABRAZYME® (Beta-agalsidase)** em 2020.

As estimativas de utilidade para pacientes nos estados assintomático, com dor e sintomas foram baseadas em Rombach 2013. No HST4¹⁴⁹, o ERG criticou a seleção dos mesmos valores de utilidade independentemente do tipo e número

de complicações e considerou cenários com valores de utilidade alternativos. Para DRET, complicações cardíacas e cerebrovasculares, os valores de utilidade com base em Miners 2002 foram usados. Após o relatório do ERG em HST4, a utilidade para múltiplos eventos foi assumida como a soma de metade das desutilidades aplicadas para cada sintoma (cardíaco, DRET, acidente vascular cerebral)

Tabela 30. Valores de utilidade da linha de base

Estado de saúde	Média	Fonte
Assintomático	0,874	Rombach 2013
Dor	0,762	Rombach 2013
Sintomas	0,762	Rombach 2013
DRET	0,774	Miners 2002
Eventos cardíacos	0,614	Miners 2002
Eventos cerebrovasculares	0,624	Miners 2002
Eventos Múltiplos	0,469	Presumidamente a soma de metade das desutilidades aplicadas para cada sintoma (cardíaco, DRET,AVC)

As desutilidades foram aplicadas a eventos adversos relacionados ao tratamento, incluindo reações de infusão. Estes foram extraídos da literatura disponível e aplicados para a duração relevante dos sintomas, também originários da literatura publicada.

Tabela 31. Desutilidades

Evento adverso	Média	Duração	Fonte
Dor de cabeça	-0,078	1,00	Lloyd et al. 2017; Sullivan et al. 2011
Gripe	-0,162	5,00	Lloyd et al. 2017; derivado da perda total de QALY de 0,00222 (relatório ERG para NICE TA158, Turner et al. 2005)
Dispneia	-0,090	3,00	Lloyd et al. 2017; Sullivan et al. 2011
Infecção das vias aéreas superiores	-0,018	3,00	Lloyd et al. 2017; Sullivan et al. 2011
Infecções do trato urinário	-0,053	2,00	Lloyd et al. 2017; Sullivan et al. 2011
Gastrite	-0,130	3,00	Lloyd et al. 2017; Sullivan et al. 2011

6.22 Custos e utilização de recursos

Os custos associados à intervenção e comparadores incluem os custos de aquisição do medicamento e os custos de administração. O custo unitário do GALAFOLD® (migalastate) considerado nessa análise é de R\$ 2.256,66, considerando o PMVG 0% sem impostos. Como o medicamento é administrado a cada 2 dias, o custo anual do tratamento é de R\$ 412.123,18.

6.23 Custos por unidade para estado de saúde e uso de recursos

Antes de passar por um evento, os custos são aplicados aos estados de saúde dor e sintomas. Um único custo é aplicado ao estado de saúde dor, enquanto o custo dos sintomas é aplicado com base no sintoma específico experimentado e na proporção que o paciente experimenta esse sintoma. Os custos foram coletados com base nos dados das bases de dados SIH/DATASUS e SIGTAP/SUS.

Tabela 32. Custos de dor e sintomas

Descrição	Custo por evento	% experimentando	Fonte
<i>Dor</i>			
Dor neuropática	R\$ 1.031,24	100.0%	Internação: 0303040262 TRATAMENTO DE POLINEUROPATIAS
<i>Sintomas</i>			
Lesões de substância branca	R\$ 268,75	50.9%	02.07.01.006-4 - RESSONANCIA MAGNETICA DE CRANIO
Hipotrofia ventricular esquerda	R\$ 5,15	48.7%	02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA
DRC Estágio 3: GFR ≥ 30 ml/min/1.73 m ²	R\$ 270,60	51%	02.07.03.001-4 - RESSONANCIA MAGNETICA DE ABDOMEN SUPERIOR + 02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA
DRC Estágio 4: GFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ²	R\$ 270,60	13%	02.07.03.001-4 - RESSONANCIA MAGNETICA DE ABDOMEN SUPERIOR + 02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA

Os custos associados às complicações são apresentados pelo tipo de complicação, ou seja, cardíaca, cerebrovascular e renal.

Os custos associados a eventos cardiovasculares foram segregados em custos de cuidados agudos e custos de cuidados pós-agudos para refletir o uso de recursos variados em função do tempo desde o evento. Os custos de cuidados agudos são aplicados como custos únicos, enquanto os custos de cuidados pós-agudos são aplicados ao longo da vida, iniciando após a duração do período agudo ter passado.

Tabela 33. Custos cardiovasculares e cerebrovasculares agudos

Complicação	Custo Anual	Referência
Arritmia	R\$ 878,19	03.03.06.002-6 - TRATAMENTO DE ARRITMIAS
Síndrome coronária aguda	R\$ 1.876,40	0303060190-TRATAMENTO DE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO
Insuficiência cardíaca	R\$ 1.876,40	0303060190-TRATAMENTO DE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO
Procedimentos cardíacos	R\$ 2.429,66	030306 Tratamento de doenças cardiovasculares + 040601 Cirurgia cardiovascular
AIT	R\$ 917,93	(G45.9) Isquemia cerebral transitória não especificada
AVC leve	R\$ 1.401,81	0303040149-TRATAMENTO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL - AVC (ISQUEMICO OU HEMORRAGICO AGUDO)
AVC moderado	R\$ 1.401,81	0303040149-TRATAMENTO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL - AVC (ISQUEMICO OU HEMORRAGICO AGUDO)
AVC grave	R\$ 1.401,81	0303040149-TRATAMENTO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL - AVC (ISQUEMICO OU HEMORRAGICO AGUDO)

Tabela 34. Custos cardiovasculares e cerebrovasculares pós-agudos (anual)

Complicação	Custo Anual	Referência
Arritmia	R\$ 105,30	03.01.07.010-5 - ATENDIMENTO/ACOMPANHAMENTO INTENSIVO DE PACIENTE EM REABILITAÇÃO FÍSICA (1 TURNO PACIENTE-DIA - 15 ATENDIMENTOS-MÊS)*
Síndrome coronária aguda	R\$ 105,30	
Insuficiência cardíaca	R\$ 105,30	
Procedimentos cardíacos	R\$ 105,30	
AIT	R\$ 105,30	
AVC leve	R\$ 105,30	
AVC moderado	R\$ 105,30	
AVC grave	R\$ 105,30	

*considerando 6 por ano

Os custos associados às complicações renais são segregados em duas categorias: custos com diálise e custos associados ao transplante.

Tabela 35. Custos anuais associados a complicações renais

Descrição	Custo Anual	Fonte
Primeiro ano de diálise	R\$ 30.295,20	03.05.01.010-7 - HEMODIÁLISE (MÁXIMO 3 SESSÕES POR SEMANA)*
Anos subsequentes	R\$ 30.295,20	03.05.01.010-7 - HEMODIÁLISE (MÁXIMO 3 SESSÕES POR SEMANA)*
Primeiro ano após o transplante	R\$ 4.729,23	06.03.08.013-8 - MICOFENOLATO DE MOFETILA 500MG P/ TRANSPLANTE (POR COMPRIMIDO)**

*3 sessões por semana; ** uso diário de 2g/dia

Entre os pacientes com complicações múltiplas, os custos foram tratados como aditivos, uma vez que as fontes utilizadas para informar os custos apresentaram custos incrementais não relacionados a outro evento clínico modelado.

Além dos custos relacionados à complicação, os custos de diagnóstico e laboratório de monitoramento para o tratamento da doença de Fabry foram

aplicados, com base na opinião dos especialistas brasileiros anteriormente citados.

Tabela 36. Frequência e custos dos procedimentos de acompanhamento para o tratamento da doença de Fabry

Procedimento	Frequência anual	Custo por unidade	Referência
Hemograma completo (hematologia)	2	R\$ 4,11	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Teste de urina (albumina / creatinina)	2	R\$ 8,12	02.02.05.009-2 - DOSAGEM DE MICROALBUMINA NA URINA
ECG	3	R\$ 5,15	02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA
Teste da função hepática	2	R\$ 17,96	02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES; 02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT);02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO);02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP);02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA;02.02.01.036-8 - DOSAGEM DE DESIDROGENASE LATICA;02.02.02.014-2 - DETERMINACAO DE TEMPO E ATIVIDADE DA PROTROMBINA (TAP)
Perfil lipídico em jejum	2	R\$ 12,55	02.02.01.029-5 - DOSAGEM DE COLESTEROL TOTAL; 02.02.01.071-6 - ELETROFORESE DE LIPOPROTEINAS; 02.02.01.027-9 - DOSAGEM DE COLESTEROL HDL; 02.02.01.067-8 - DOSAGEM DE TRIGLICERIDEOS
Ecocardiograma ECG e 2D com Doppler	1	R\$ 39,94	02.05.01.003-2 - ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA
Taxa de filtração glomerular	1	R\$ 63,22	02.08.04.008-0 - DETERMINACAO DE FILTRACAO GLOMERULAR
Proteína/creatinina na urina de 24 horas	1	R\$ 2,04	02.02.05.011-4 - DOSAGEM DE PROTEINAS (URINA DE 24 HORAS)
Eletrocardiograma de esforço	1	R\$ 30,00	02.11.02.006-0 - TESTE DE ESFORCO / TESTE ERGOMETRICO
US renal	1	R\$ 24,20	02.05.02.005-4 - ULTRASSONOGRAFIA DE APARELHO URINÁRIO
RMI	1	R\$ 268,75	02.07.02.003-5 - RESSONANCIA MAGNETICA DE TORAX (Head, thorax and abdomen have the same cost)
Audiograma	1	R\$ 20,13	02.11.07.003-3 - AUDIOMETRIA EM CAMPO LIVRE

6.24 Custos unitários de reação adversa e uso de recursos

Os custos do tratamento dos eventos adversos foram baseados na opinião dos especialistas locais anteriormente citados e custeados a partir dos valores reembolsados pelo SUS apresentados na tabela SIGTAP/SUS.

Tabela 37. Custos para eventos adversos

Evento adverso	Custo (R\$)	Detalhe
Dor de cabeça	R\$ 1.499,92	G04 Encefalite mielite e encefalomielite G04.0 Encefalite aguda disseminada G04.1 Paraplegia espastica tropical G04.2 Meningoencefalite meningomielite bacter NCOP G04.8 Outr encefalites mielites e encefalomielites G04.9 Encefalite mielite e encefalomielite NE
Gripe	R\$ 854,99	J09 Influenza dev virus gripe aviária J10 Influenza dev outro virus influenza ident J10.0 Influenza c/pneum dev outr virus influ ident J10.1 Influenz c/out manif resp out vir infl ident J10.8 Influenza c/out manif dev out vir infl ident
Dispneia	R\$ 890,73	R06.0 Dispneia
Infecção das vias aéreas superiores	R\$ 419,27	N39.0 Infecç do trato urinario de localiz NE
Infecções do trato urinário	R\$ 404,39	N39.0 Infecç do trato urinario de localiz NE
Gastrite	R\$ 247,97	K29 Gastrite e duodenite K29.0 Gastrite hemorragica aguda K29.1 Outr gastrites agudas K29.2 Gastrite alcoolica K29.3 Gastrite superf cronica K29.4 Gastrite atrofica cronica K29.5 Gastrite cronica SOE K29.6 Outr gastrites K29.7 Gastrite NE K29.8 Duodenite K29.9 Gastroduodenite SOE

6.25 Premissas do modelo

A lista de premissas do modelo está apresentada na Tabela 38.

Tabela 38. Premissas do modelo

Fator	Valores escolhidos	Justificativa
Horizonte do tempo	Por toda a vida	As consequências da doença de Fabry influenciam a expectativa de vida
Probabilidades de transição/risco de eventos	As probabilidades de transição da linha de base dependentes de idade e sexo a partir dos sintomas para eventos de complicação (cerebrovasculares, cardíacas, renais) foram derivadas de curvas de Kaplan-Meier digitalizadas relatadas em Beck et al. 2018	Os dados de Beck permitem a consideração da mudança no risco por idade e são baseados em uma amostra consideravelmente maior em comparação com os dados de Rombach. O uso de curvas KM permite probabilidades de transição dependentes do tempo
Mortalidade	Ajustado por idade, sexo e história/ocorrência de eventos com base em estudos não Fabry do Reino Unido. Impacto diferente na mortalidade com base no tempo desde o evento (agudo/pós-agudo) e tipo de evento considerado.	O risco de mortalidade varia de acordo com a idade, o tipo de comorbidades presentes e a ocorrência de múltiplas comorbidades. Devido à raridade da doença de Fabry, as estimativas de mortalidade relativa por essas condições foram tiradas de estudos do Reino Unido e consideradas aplicáveis a pacientes com Fabry que apresentam complicações.
Gravidade dos eventos	Os eventos cerebrovasculares divididos em AIT e derrame, posteriormente segregados por gravidade. Os eventos cardíacos são divididos em arritmias, SCA, IC e procedimentos cardíacos. Impacto diferente na mortalidade e nos custos.	A gravidade do evento e a regressão da doença após o transplante de rim são determinantes dos custos e da mortalidade.

	Transplantes renais e impacto nos resultados implicitamente considerados.	
Regras de parada/descontinuação	Não considerada.	De acordo com a opinião de especialistas clínicos do Brasil
Fonte de utilidades	Utilidades associadas à complicações medidas usando EQ-5D avaliadas usando tarifas do Reino Unido, considerando idade, sexo, presença de complicações com base em estudos da população geral do Reino Unido; Diminuição da utilidade devido a infusões com base em DCE(Lloyd et al., 2017)	A utilidade associada às complicações depende do tipo e do número de complicações. Tal detalhe granular não pode ser obtido a partir de cortes de Fabry.

6.26 Métodos analíticos de apoio

6.26.1 Análises de sensibilidade probabilística

As análises probabilísticas foram executadas para 1.000 simulações, em que as estimativas dos parâmetros foram repetidamente amostradas de suas distribuições de probabilidade para determinar uma distribuição empírica para custos e QALYs. Todos os parâmetros sujeitos à incerteza dos parâmetros, como equações preditivas, estimativas de custo e estimativas de utilidade, foram variados simultaneamente e independentemente uns dos outros. Horizonte de tempo e taxas de desconto foram excluídos da análise de sensibilidade, uma vez que não estavam sujeitos à incerteza dos parâmetros. Os custos dos medicamentos e a frequência das administrações de acordo com o esquema posológico também foram excluídos pelo mesmo motivo.

Os parâmetros para prever o risco de eventos cardíacos e cerebrovasculares foram variados usando a abordagem de amostragem normal correlacionada usando a decomposição de *cholesky* das análises. As seguintes distribuições foram consideradas para:

- Custos: Distribuição gama devido ao seu intervalo restrito em 0
- Utilidades: Distribuição beta devido ao seu intervalo restrito entre 0 e 1
- Hazard ratios: Distribuição lognormal, devido à natureza do cálculo dos ICs em que o teorema do limite central é empregado, o logaritmo natural pode frequentemente ser distribuído normalmente.
- Outras estimativas de probabilidade: Distribuição beta, por ser um conjugado da distribuição binomial

6.26.2 Análises de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística foi realizada onde cada parâmetro sujeito à incerteza de parâmetro no modelo foi variado de acordo com seu intervalo de confiança de 95%, mantendo todos os outros parâmetros constantes. Onde o estudo publicado não relatou erros padrão ou intervalo de confiança para os parâmetros, presumimos que o erro padrão era equivalente a 20% da média. A fonte de variação e distribuição usadas para determinar o IC foram consistentes entre a análise de sensibilidade determinística e probabilística.

Todos os parâmetros incertos foram incluídos nas análises de sensibilidade. Os parâmetros variados incluíram inclinações e diferença média no índice de massa ventricular esquerda e taxa de filtração glomerular, riscos de linha de base de eventos clínicos, HRs de experimentar eventos, distribuição de eventos, estimativas de utilidade, custos de medicamentos, custos por unidade para administração, estimativas de uso de recursos e custos.

6.27 Resultados do caso base

Na simulação de caso base, o tratamento com GALAFOLD® (migalastate) para pacientes com doença de Fabry, demonstrou um aumento de 6,03 LYG de 0,78 QALY, com um incremento de R\$ 7.606.587,17. Gerando um ICER/QALY de R\$ 9.700.721,08 e um ICER/LYG de R\$ 1.261.273,93.

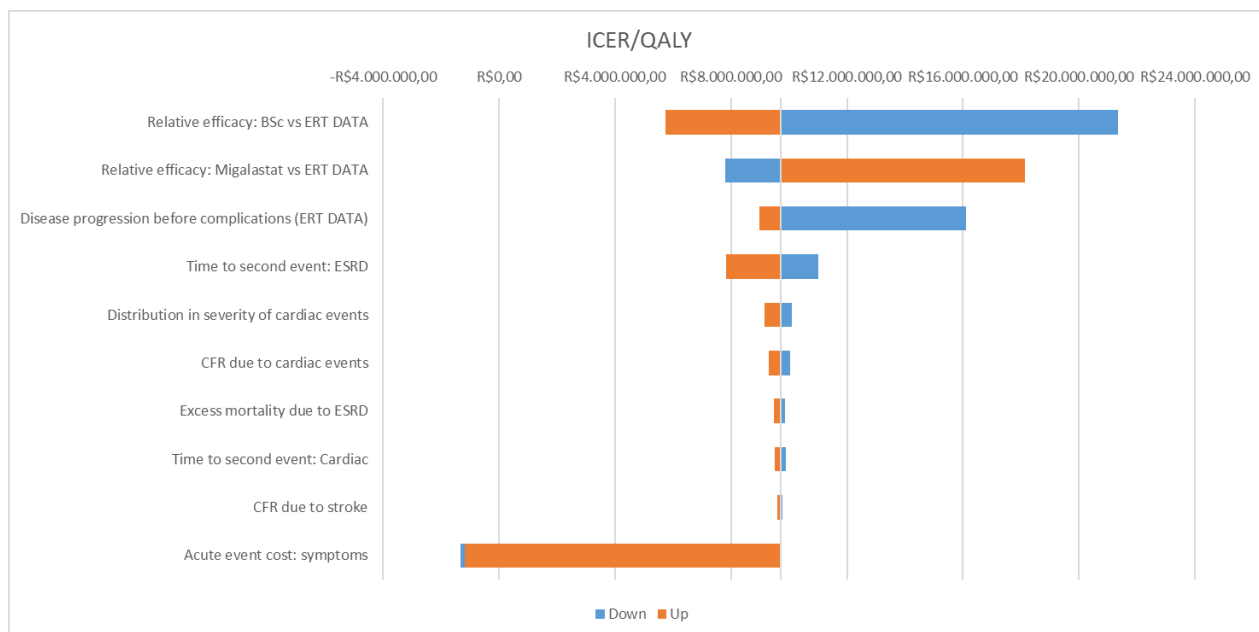
Tabela 39. Resultados do caso base

Parâmetros	GALAFOLD® (migalastate) vs BSC
Custo incremental	R\$ 7.606.587,17
LYG incremental	6,03
QALY incremental	0,78
ICER/QALYs	R\$ 9.700.721,08
ICER/LYG	R\$ 1.261.273,93

6.27.1 Resultados da análise de sensibilidade univariada

O parâmetro que mais afetou o modelo foi a eficácia relativa do BSC versus os dados do TRES

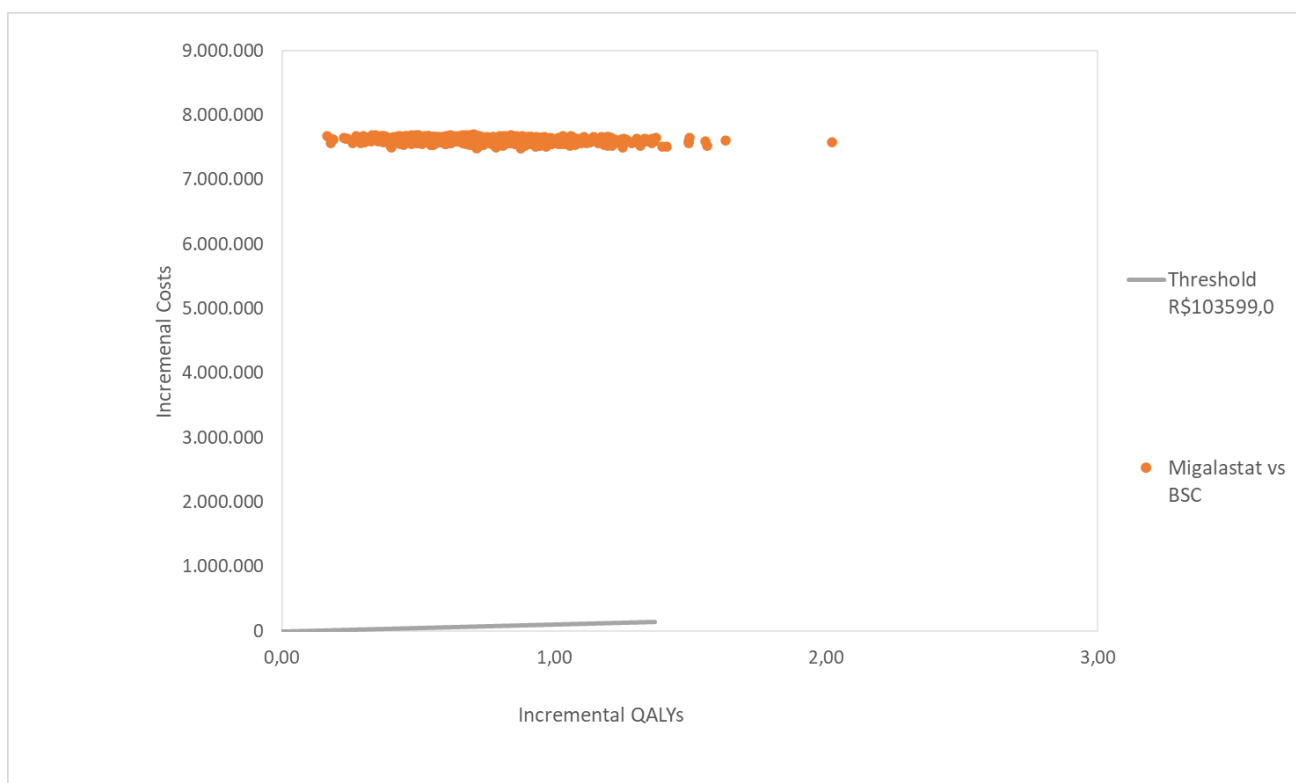
Figura 13. Análise de sensibilidade univariada: ICER/QALY



6.27.2 Resultados da análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística apresentou que 100% das iterações encontram-se no primeiro quadrante. A custo-efetividade média por ano de vida ganho ajustado pela qualidade é de R\$10.068.830,67 após 1.000 iterações, variando de R\$ 9.010.350,79 a R\$ 15.426.708,68.

Figura 14. Análise de sensibilidade probabilística: ICER/QALY



6.28 Conclusões da análise da custo-efetividade

A incorporação de GALAFOLD® (migalastate) para o grupo de pacientes a que se destina seu uso, **pacientes adultos e adolescentes com idade ≥ 16 anos com doença de Fabry que apresentam mutações suscetíveis** em comparação aos melhores cuidados de saúde, provou ser uma estratégia que aumenta a sobrevivência do paciente.

Na simulação de caso base, o tratamento com GALAFOLD® (migalastate) para pacientes com doença de Fabry, demonstrou um aumento de 6,03 LYG de 0,78 QALY, com um incremento de R\$ 7.606.587,17. Gerando um ICER/QALY de R\$ 9.700.721,08 e um ICER/LYG de R\$ 1.261.273,93.

É importante observar que os resultados de custo-efetividade das TRES foram recentemente avaliados pela CONITEC foram diferentes, pois os descontos comerciais foram aplicados ao preço de seus respectivos medicamentos (enquanto nesta apresentação usamos o preço PMVG/CMED aprovado, mas

estamos dispostos e abertos a negociações com o Ministério da Saúde), bem como a utilização de diferentes hipóteses de modelagem. Além disso, as diferentes populações para cada tratamento significam que qualquer comparação dos resultados de custo-efetividade deve ser interpretada com cautela. Outro ponto importante a ser mencionado é que as submissões das TRES em 2020 consideraram diferentes populações: REPLAGAL® (alfa-agalsidase) incluiu pacientes do nascimento ao fim da vida e FABRAZYME® (Beta-agalsidase) considerou pacientes com mais de 33 anos de idade até o fim da vida.

7 Estudo econômico complementar: análise de custo-minimização em comparação aos TRES disponíveis no mercado brasileiro

Considerando que a revisão da literatura demonstrou que os resultados de eficácia do GALAFOLD® (migalastate) são equivalentes aos das TRES (REPLAGAL® (alfa-agalsidase) ou FABRAZYME® (Beta-agalsidase), uma análise de minimização de custos também foi desenvolvida e apresentada ao SGITS na reunião com a AMICUS Therapeutics em 24 de setembro de 2020. Juntamente com o pedido de apresentação de uma análise de custo-efetividade, os representantes do DGITS também solicitaram durante a reunião para que esta análise de custo minimização comparando GALAFOLD® (migalastate) aos TRES também fosse incluída neste documento de submissão.

Atualmente, os pacientes com doença de Fabry em uso de TRES (REPLAGAL® (alfa-agalsidase) ou FABRAZYME® (Beta-agalsidase) têm acesso ao tratamento por meio de processo judicial, sendo esta também a situação atual com GALAFOLD® (migalastate).

Este estudo econômico complementar partiu da premissa de que como demonstrado pelos estudos clínicos apresentados na revisão sistemática, onde se comprova que GALAFOLD® (migalastate) apresenta eficácia similar aos TRES. Assim, o objetivo deste estudo complementar é apresentar um potencial cenário do que GALAFOLD® (migalastate) proporcionaria no caso da incorporação das TRES já estivesse oficialmente aprovada no SUS.

As terapias de reposição enzimática (TRE) administrados por via infusional, com risco de efeitos colaterais, particularmente reações associadas à infusão (RAIs), reações anafiláticas ou alérgicas graves e desenvolvimento de anticorpos.

Para a administração da TRE, os hospitais precisam manter serviços dispendiosos de infusão intravenosa e os pacientes precisam ir a cada 2

semanas ao hospital para receber estas infusões durante toda a sua vida. Devido ao ônus do tratamento e aos efeitos colaterais associados a infusão dos TRES, muitos pacientes com doença de Fabry permanecem sem tratamento, levando a co-morbidades significativas e morte prematura.

O GALAFOLD® (migalastate) é um medicamento de precisão, desenvolvido especificamente para tratar a população de pacientes com doença de Fabry identificados como tendo uma mutação genética suscetível. Os pacientes que tomam GALAFOLD® (migalastate)® podem fazê-lo em casa, em um horário conveniente, portanto, não representando um fardo significativo em comparação a ir ao hospital a cada duas semanas para as infusões intravenosas prolongadas.

Considerando que os resultados clínicos do GALAFOLD® (migalastate) são equivalentes em termos de eficácia e segurança aos TRES disponíveis do Brasil, foi desenvolvida uma análise de minimização de custos. Dessa forma, o GALAFOLD® (migalastate) foi comparado ao REPLAGAL® (alfa-agalsidase) e FABRAZYME® (beta-agalsidase) em termos de custos associados, para determinação do tratamento menos dispendioso.

7.1 População e subgrupos avaliados

A população do modelo é composta por pacientes com doença de Fabry, com mais de 16 anos, com mutação suscetível e taxa de filtração glomerular superior a 30 ml/min/1,73 m². A Tabela 40 apresenta as características da população considerada na avaliação.

Tabela 40. Características da população

Número de pacientes no modelo	1
% Mulheres	51,59
% Homens	48,41

*Premissa

** Martins AM et al.¹⁵⁰

7.2 Contexto local

Até o presente momento, não existe um protocolo clínico e diretriz terapêutica (PCDT) para a doença de Fabry estabelecido pelo Ministério da Saúde do Brasil, assim como também não há tecnologia incorporada no SUS para o tratamento desses pacientes.

Considerando o cenário atual em que a submissão de REPLAGAL[®] (alfa-agalsidase) e FABRAZYME[®] (beta-agalsidase) já foi realizada na CONITEC em 2020, este modelo visa comparar GALAFOLD[®] (migalastate) a essas outras duas novas tecnologias, usando o próprio dossiê da CONITEC publicado em 2020 como base de informações para o desenvolvimento das análises econômicas apresentadas. O preço utilizado para os 3 medicamentos foi o PMVG/CMED sem impostos.

7.3 Perspectiva de análise

A perspectiva utilizada nesta análise é o Sistema Único de Saúde (SUS).

7.4 Tratamentos em comparação

O GALAFOLD® (migalastate) foi comparado nesta análise ao REPLAGAL® (alfa-agalsidase) e FABRAZYME® (beta-agalsidase).

7.5 Horizonte do tempo

Considerando o desenvolvimento da análise de custo-minimização, o horizonte temporal foi definido como um ano de tratamento completo.

7.6 Descontos

A taxa de desconto variou de 0% a 10% na análise de sensibilidade univariada e na probabilística, conforme determinado no manual de desenvolvimento de estudos econômicos do Ministério da Saúde¹⁹.

7.7 Desfechos de saúde e medidas de efetividade utilizadas no modelo

Os desfechos de saúde e as medidas de efetividade usadas para o modelo vieram do estudo ATTRACT (seção 3.1.8.3). Considerando que foi desenvolvida uma análise de custo-minimização, na qual se considera que a eficiência das tecnologias é equivalente, somente os custos diretos associados a cada tratamento (aquisição e administração dos medicamentos) foram considerados. O desperdício relacionado ao uso de REPLAGAL® (alfa-agalsidase) e FABRAZYME® (beta-agalsidase) e custos indiretos não foram considerados neste exercício econômico.

7.8 Utilização e custos estimados de recursos de saúde

Para estimar os recursos utilizados na aplicação de cada um dos medicamentos em avaliação, bem como a respectiva frequência, foram consultados dois especialistas brasileiros em doença de Fabry. A partir da lista dos recursos de saúde utilizados, o banco de dados de acesso público de custos pagos pelo SUS foi acessado e assim foram obtidos os valores individuais de cada recurso. Para os três tratamentos em avaliação foi considerado o preço PVMG sem impostos¹⁵¹. Considerando que o GALAFOLD® (migalastate) é um produto para administração oral, não foram considerados os custos relacionados à administração do medicamento. A Tabela apresenta o custo considerado na avaliação.

A AMICUS Therapeutics está aberta para discutir negociações sobre preço e volume GALAFOLD® (migalastate) junto ao Ministério da Saúde.

Tabela 41. Utilização e custos estimados de recursos de saúde

	REPLAGAL® (alfa-agalsidase)*	FABRAZYME® (beta-agalsidase)**	GALAFOLD® (migalastate) ***	Referência
Custo por frasco / embalagem	R\$ 3.949,16	R\$ 8.536,26	R\$ 31.593,29	PMVG sem impostos. Secretaria Executiva - CMED. LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO. Publicada em 09/06/2020, atualizada em 18/06/2020
Custo de administração intravenosa (SOMENTE para alfa-agalsidase e beta-agalsidase)				
Recursos	Quantidade	Custo	Custo total	Referência
Diária hospitalar	1	R\$ 12,47	R\$ 12,47	SIGTAP. Code:03.01.06.002-9 – ATENDIMENTO DE URGENCIA C/ OBSERVAÇÃO ATE 24 HORAS EM ATENCAO ESPECIALIZADA. Março de 2020
Difenidramina (50 mg/ml)	1	R\$ 14,66	R\$ 14,66	Banco de preços em saúde. Março de 2020
Prednisona (50 mg)	1	R\$ 0,08	R\$ 0,08	Banco de preços em saúde. Março de 2020
Dipirona (500mg)	1	R\$ 0,17	R\$ 0,17	Banco de preços em saúde. Março de 2020
Ranitidina (150 mg)	1	R\$ 0,10	R\$ 0,10	Banco de preços em saúde. Março de 2020
Serviços profissionais (consulta de enfermagem)	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30	SIGTAP. Código: 03.01.01.004-8 – CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO). Março de 2020
Serviços profissionais (infusão)	1	R\$ 0,63	R\$ 0,63	SIGTAP. Código: 03.01.10.001-2 – ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA. Março de 2020
Agulha descartável	1	R\$ 0,16	R\$ 0,16	Banco de preços em saúde. Março de 2020
Gaze estéril	1	R\$ 0,02	R\$ 0,02	Banco de preços em saúde. Março de 2020
Equipamento com câmera graduada micro-hart 150ml luer lock reversível	1	R\$ 0,61	R\$ 0,61	Banco de preços em saúde. Março de 2020
Luvas de procedimento.	1	R\$ 0,25	R\$ 0,25	Revista SIMPRO HOSPITALAR
Luva descartável 7.5	1	R\$ 0,96	R\$ 0,96	Revista SIMPRO HOSPITALAR
Máscara descartável	1	R\$ 0,11	R\$ 0,11	Revista SIMPRO HOSPITALAR

Seringa descartável 20 ml	1	R\$ 1,44	R\$ 1,44	Revista SIMPRO HOSPITALAR
Chapéu descartável com tiras (CONF)	1	R\$ 0,20	R\$ 0,20	Revista SIMPRO HOSPITALAR
Fita adesiva 10 x 4,5 (cm) - 100 cm	1	R\$ 0,93	R\$ 0,93	Revista SIMPRO HOSPITALAR
Água destilada 125 ml (frasco)	1	R\$ 2,12	R\$ 2,12	Revista SIMPRO HOSPITALAR
SF 0,9% 500 ml (frasco)	1	R\$ 3,17	R\$ 3,17	Revista SIMPRO HOSPITALAR
Álcool 70, 1 litro	0,1	R\$ 3,22	R\$ 0,32	Banco de preços em saúde. Março de 2020
Custo de administração	R\$ 44,69		Cálculo (soma dos custos totais)	

*3,5 mg/frasco - embalagem com 1 frasco ; **35 mg/frasco - embalagem com 1 frasco ; **123 mg por cápsula - embalagem com 14 cápsulas

As doses de tratamento de REPLAGAL® (alfa-galsidase) e de FABRAZYME® (beta-agalsidase) são estabelecidas em relação ao peso corporal dos pacientes e, para obter esse parâmetro, foi calculado e utilizado o peso médio brasileiro. A Tabela 42 apresenta os valores e referências usados.

Tabela 42. população brasileira > 16 anos de peso médio

dados brasileiros	Masculino		Feminino	
	Distribuição pop do IBGE (%) **	Peso (kg) ***	Distribuição pop do IBGE (%) **	Peso (kg) ***
16 anos	2%	60,1	2%	53,3
17 anos	2%	63,1	2%	54,1
18 anos	2%	65,3	2%	55,4
19 anos	2%	65,9	2%	56,2
20 a 24 anos	11%	69,4	10%	57,8
25 a 29 anos	11%	72,7	10%	60,5
30 a 34 anos	11%	74,2	10%	62
35 a 44 anos	20%	74,6	20%	63,8
45 a 54 anos	16%	74,6	16%	65,1
55 a 64 anos	12%	73,1	13%	65,3
65 a 74 anos	7%	70,3	8%	63,4
75 anos ou mais	4%	66,8	6%	59,2
Peso geral (Kg)	72,09		62,17	

Peso médio (kg)	67,29
------------------------	-------

** IBGE. Projeção da população do Brasil e unidades da Federação por sexo e idade para o período 2010-2060. Ano de referência: 2021

*** IBGE - Pesquisa de Orçamentos Familiares (2008)

7.9 Método de avaliação econômica utilizado

Os estudos de custo-minimização são indicados, de acordo com o manual de preparação de estudos econômicos do Ministério da Saúde¹¹⁹, quando há fortes evidências de eficácia equivalente entre as alternativas em comparação e somente quando não se espera que a avaliação de outros parâmetros (efeitos adversos sem diferença significativa) afetem significativamente a qualidade de vida dos usuários.

Os resultados do estudo ATTRACT (apresentados na seção 3.1.8.3) demonstraram que não há diferença significativa em termos de eficácia e segurança entre GALAFOLD® (migalastate), REPLAGAL® (alfa-agalsidase) e FABRAZYME® (beta-agalsidase), justificando assim o uso de custo-minimização para esta análise.

7.10 Premissas do modelo

Para a construção da análise proposta, assumiu-se que não há diferença significativa em termos de eficácia e segurança entre GALAFOLD® (migalastate), REPLAGAL® (alfa-agalsidase) e FABRAZYME® (beta-agalsidase).

A taxa de mortalidade para o paciente acima de 1 ano de tratamento não foi considerada. O desperdício de medicamentos não foi considerado, pois o Ministério da Saúde não considera essa variante e, de acordo com a bula brasileira de REPLAGAL® (alfa-agalsidase) e FABRAZYME® (beta-agalsidase), os frascos não podem ser compartilhados entre os pacientes.

7.11 Métodos analíticos de apoio

A análise de sensibilidade é uma forma de analisar a incerteza dos resultados da análise econômica, sendo realizada com base na modificação de parâmetros clínicos e econômicos básicos no modelo, testando, portanto, a estabilidade das conclusões da análise em relação à variação dos parâmetros do estudo.

A variação de cada parâmetro depende da variação nos dados obtidos de diferentes fontes de dados.

7.12 Análises de sensibilidade univariada e probabilística

A Análise de sensibilidade univariada consiste em variar um parâmetro por vez.

A análise de sensibilidade probabilística consiste na variação de múltiplos parâmetros, realizada por meio de uma simulação de Monte Carlo de dez mil interações; os parâmetros do modelo são variados simultaneamente. A análise foi realizada usando o software @RISK (Palisade Inc.).

A Tabela 43 apresenta os parâmetros variados, suas respectivas faixas de variação e as referências utilizadas como base.

Tabela 43. Parâmetros para análise de sensibilidade

	Valor base	Mínimo	Máximo	Referência
Peso do paciente	67,29	53	87,5	Relatório CONITEC ¹⁵²
Proporção de mulheres	51,6%	46%	57%	Variação para +/- 10% ¹¹⁹
Proporção de homens	48,4%	44%	53%	Variação para +/- 10% ¹¹⁹

7.13 Resultados

7.13.1 Resultados do caso base

O uso de GALAFOLD® (migalastate) em pacientes com doença de Fabry mostrou uma redução no custo do tratamento por paciente em comparação com os custos respectivos de REPLAGAL® (alfa-agalsidase) e FABRAZYME® (beta-agalsidase). Tabela 44 apresenta esses resultados.

Tabela 44. Resultados do caso base

	REPLAGAL® (alfa-agalsidase) 3,5 mg/frasco - embalagem com 1 frasco	FABRAZYME ® (beta- agalsidase) 35 mg/frasco - embalagem com 1 frasco	GALAFOLD ® (migalastate) 123 mg por cápsula - embalagem com 14 cápsulas
Peso médio do paciente (kg)	67,29	67,29	-
Frascos por dose ou capsula por dose	4,0	2,0	1
Aplicações por ano (TRE= frascos; GALAFOLD®= capsula)	26	26	182
Frascos por ano ou embalagem por ano	104	52	13
Preço por frasco ou preço por embalagem	R\$3.949,16	R\$8.536,26	R\$31.593,29
Custo de aplicação	R\$ 44,69	R\$ 44,69	R\$ -
Custo total	R\$416.501,59	R\$447.435,49	R\$410.712,77
Diferença vs. GALAFOLD® (migalastate)	-R\$ 5.788,82	-R\$ 36.722,72	

7.13.2 Resultados da análise de sensibilidade univariada

Os resultados da Análise de Sensibilidade univariada (OWSA) são apresentados na Figura 15 e na Figura 16. É importante observar que quanto maior o peso do paciente ou a proporção de mulheres e homens, há uma maior redução do custo com o uso do GALAFOLD® (migalastate). Quando há uma redução nesses mesmos parâmetros, a redução de custos com GALAFOLD® (migalastate) é a mesma como no caso base. Isso se justifica pelo fato de o modelo não considerar o desperdício de medicamentos, conforme recomendação do Ministério da Saúde do Brasil e da bula brasileira do REPLAGAL® (alfa-agalsidase) e do FABRAZYME® (beta-agalsidase).

Figura 15. .OWSA: GALAFOLD® vs. REPLAGAL®

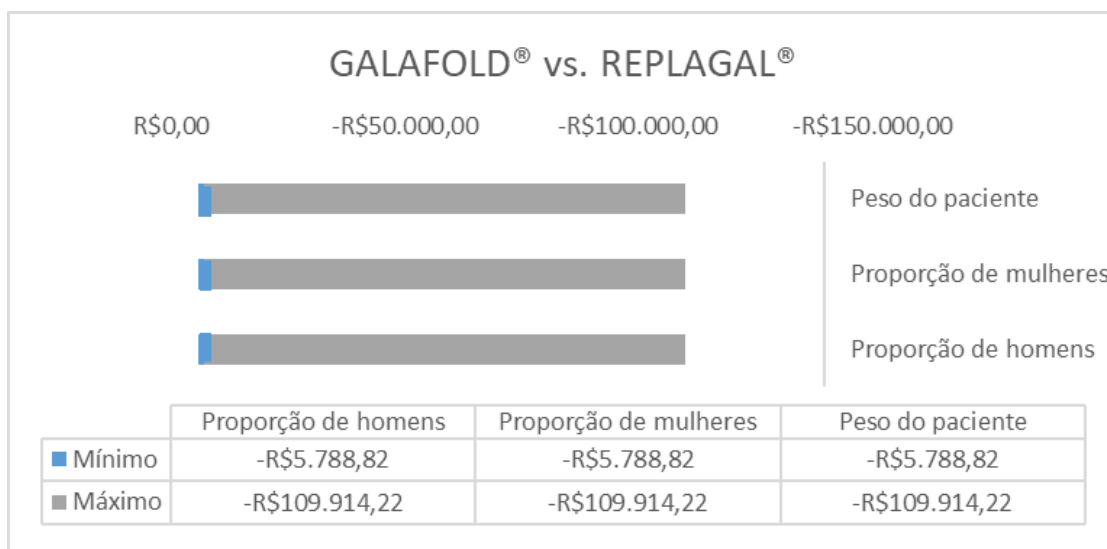
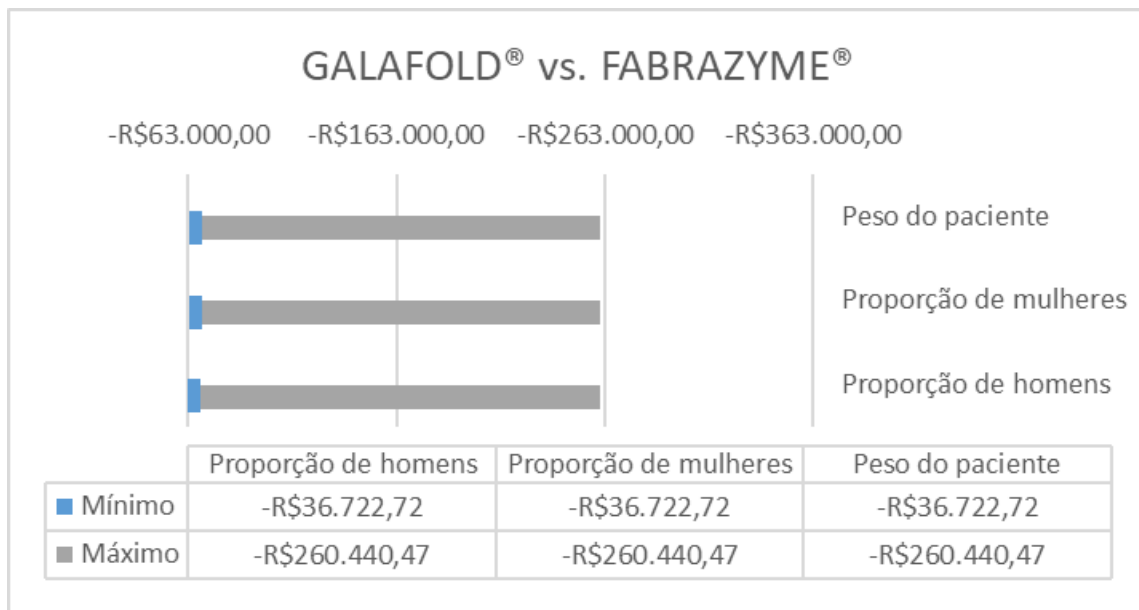


Figura 16. OWSA: GALAFOLD® vs. FABRAZYME®



7.13.3 Resultados da análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) após 10.000 interações demonstrou a redução do custo de GALAFOLD® (migalastate) em relação ao REPLAGAL® (alfa-agalsidase) em 100% das interações e em 100% das interações em relação ao FABRAZYME® (beta-agalsidase). A Figura 17 e a Figura 18 apresentam os resultados das simulações.

Figura 17. PSA: GALAFOLD® vs. REPLAGAL®

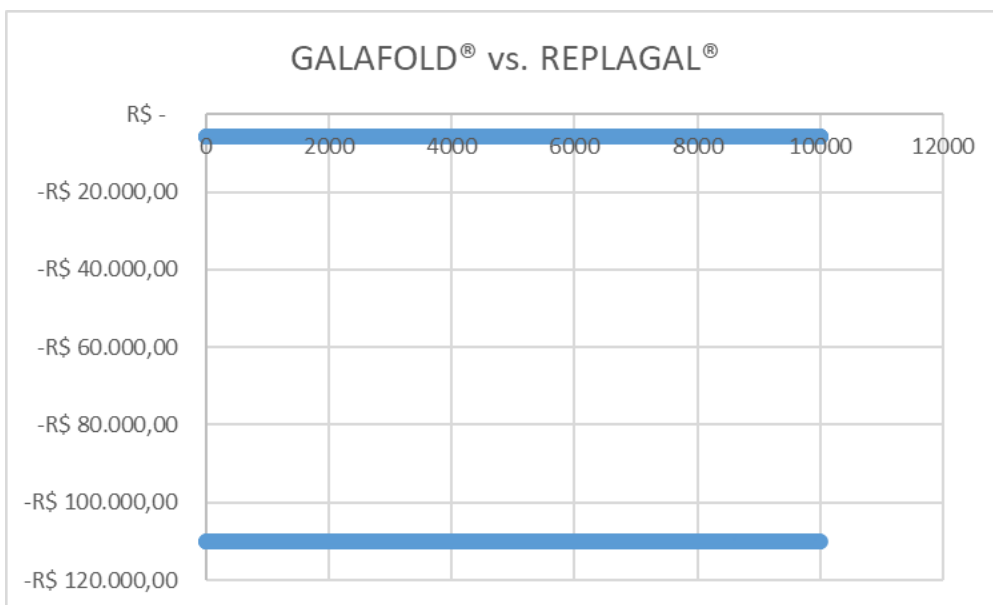
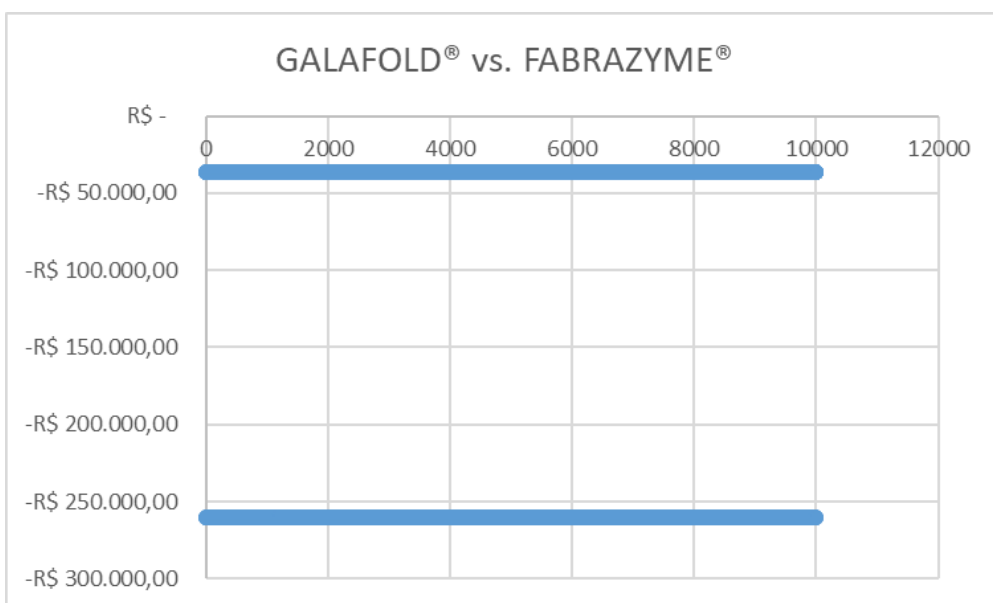


Figura 18. PSA: GALAFOLD® vs. FABRAZYME®



7.14 Conclusões da análise de custo minimização

A incorporação de GALAFOLD® (migalastate) para o grupo de pacientes a que se destina seu uso, pacientes adultos e adolescentes com idade ≥ 16 anos com doença de Fabry que apresentam mutações suscetíveis em comparação com REPLAGAL® (alfa-agalsidase) e FABRAZYME® (beta-agalsidase), provou ser uma estratégia dominante.

Na simulação de caso base, o tratamento com GALAFOLD® (migalastate) para pacientes com doença de Fabry, **demonstrou uma redução no custo do tratamento por paciente em comparação com o mesmo paciente com REPLAGAL® (alfa-galsidase) (-R\$ 5.788,82) e FABRAZYME® (beta-agalsidase) (-R\$ 36.722,72)**. As análises de sensibilidade da faixa de valores para a divisão de peso e sexo dos pacientes não alteraram o resultado de GALAFOLD® (migalastate) como sendo uma **estratégia dominante**.

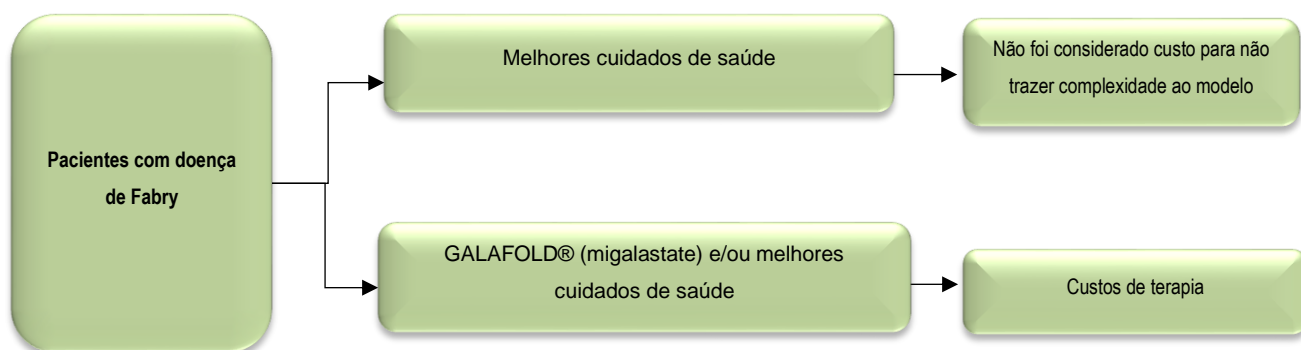
8 Análise de Impacto Orçamentário (AIO)

8.1 Desenho e métodos da AIO

Uma análise de impacto orçamentário foi desenvolvida localmente a partir da perspectiva do SUS, incorporando o custo de medicamentos para os custos de terapia primária e de administração.

Para a integração de informações da população de pacientes com doença de Fabry com as estimativas de custo direto de forma comparativa entre os dois cenários sendo avaliados, foi desenvolvido um modelo estático (ou determinístico). A modelagem estática é um método amplamente utilizado para a análise de doenças crônicas, consistindo na multiplicação simples do custo individual da nova intervenção pelo número de indivíduos, com indicação de uso dos tratamentos em avaliação¹⁵³. Figura 19 apresenta a árvore de decisão usada para esta análise.

Figura 19. Árvore de decisão

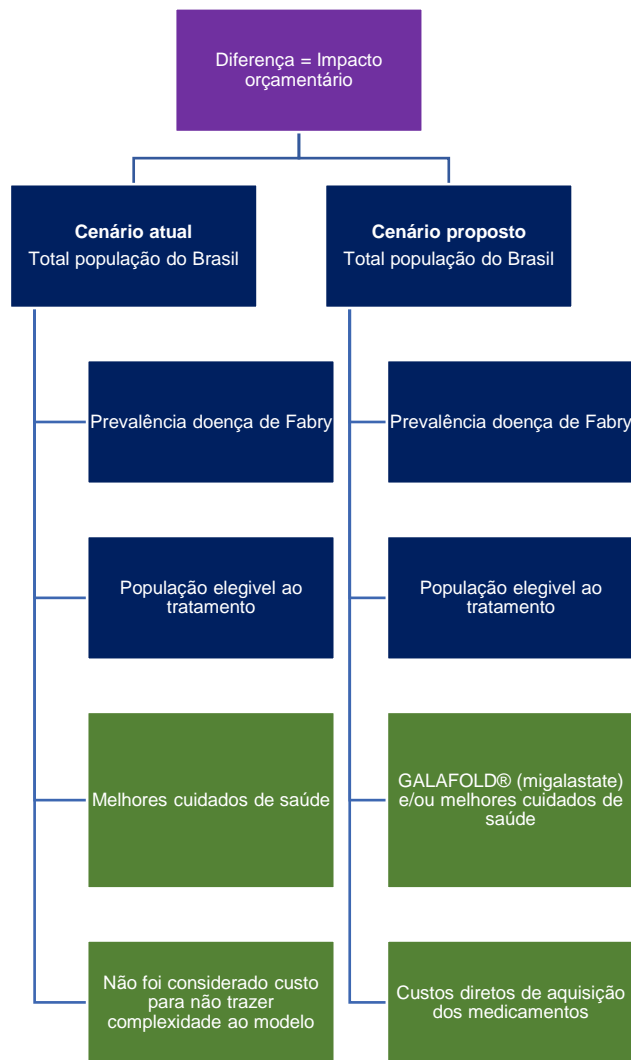


Para popular essa AIO, o cenário básico de entrada considerou 3 tipos principais de dados:

- A população de pacientes com doença de Fabry elegíveis para tratamento
- As quotas de mercado de tratamento e suas dinâmicas esperadas
- Os custos diretos associados a aquisição de medicamentos

Todos os custos são apresentados em Reais (R\$). A Figura 20 ilustra a estrutura conceitual do modelo.

Figura 20. Estrutura conceitual



8.2 População de pacientes

Esta análise considera a prevalência da doença de Fabry na população brasileira total. Do número de pacientes apresentados pelo instituto Vidas Raras no dossiê CONITEC¹⁵², 853 pacientes, foi calculada a porcentagem que esse total de pacientes representa na população (0,00041%). A partir desse percentual calculado aplicado aos cinco anos analisados, foi estimada a prevalência da doença de Fabry no Brasil. A morte ao longo dos anos analisados não foi considerada.

Dos pacientes com doença de Fabry, 35% dos pacientes têm mutações suscetíveis e assim são candidatos ao tratamento com GALAFOLD® (migalastate). Para uma maior acurácia do exercício proposto, também foi aplicado o % de pacientes acima de 16 anos e assim apresentar a estimativa exata dos pacientes que se beneficiariam do tratamento com GALAFOLD® (migalastate). A Tabela 45 apresenta as variáveis usadas para alcançar a população-alvo.

Tabela 45. População alvo de pacientes

	2021	2022	2023	2024	2025	Fontes de referência
População brasileira	213.317.639	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.093	IBGE. Projeção da população do Brasil e unidades da Federação por sexo e idade para o período 2010-2060.
Número estimado de pacientes com a doença	880	886	892	898	903	Segundo o Instituto Vidas Raras, em 2017, havia 853 pacientes com doença de Fabry no Brasil. Portanto, uma prevalência de 0,00041%
Taxa de mortalidade da coorte de pacientes com a condição.	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	Premissa
Proporção de coorte de pacientes com mutação suscetíveis	35%	35%	35%	35%	35%	Hughes D, Nicholls K, Shankar S, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. J Med Genet. 2017;54(4):288-296
Subpopulação Subpopulação de coorte elegível de pacientes (%)	77,68%	77,68%	77,68%	77,68%	77,68%	Premissa* Cálculo: $100 - 22,02 - 0,1 - 0,2 = 77,68$ "
Estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento, por ano	239	241	243	244	246	Cálculo

* População brasileira em 2021 - 213.317.639 cidadãos = População total de 0 a 15 anos - 46.977.998 cidadãos. Fonte: IBGE. Projeção da população do Brasil e unidades da Federação por sexo e idade para o período 2010-2060 (https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm)

Pessoas de 0 a 15 anos = 22,02% = A prevalência encontrada para TFG > 30 a <60 mL / min / 1,73 m² foi de 6,4%, ≥ 15 a <30 mL / min / 1,73 m² foi de 0,1% e <15 mL / min / 1,73 m² foi de 0,2%.
Fonte: Malta DC et al. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL NA POPULAÇÃO DE ADULTOS BRASILEIROS, SEGUNDO CRITÉRIOS LABORATÓRIOS DA PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE. REV BRAS EPIDEMIOL 2019; 22 (SUPPL 2): E190010.SUPL.2

8.3 Perspectiva

A perspectiva do Sistema Público de Saúde brasileiro (SUS) foi considerada para esta análise e o público-alvo é a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Foram considerados os custos diretos relacionados à aquisição e administração de medicamentos.

8.4 Horizonte temporal

O período avaliado foi de 5 anos, conforme recomendado no ISPOR GRP^{154,155}. Como a AIO apresenta fluxos financeiros ao longo do tempo, o desconto não foi aplicado aos custos.¹⁵³⁻¹⁵⁵

8.5 Descrição dos cenários de avaliação

8.5.1 Caso Base - GALAFOLD® (migalastate) vs. BSC

8.5.1.1 Cenário atual

Para o tratamento de pacientes com doença de Fabry, **foi considerado como padrão atual os melhores cuidados de saúde (BSC) para 100% dos pacientes**, definido como o manejo das complicações renais, neurológicas e cardíacas. Porém, para não trazer maior complexidade a estudo, não foi agregado custos devidos ao manejo dessas complicações.

8.5.1.2 Cenário proposto

Para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes com idade ≥ 16 anos com doença de Fabry que apresentam mutações suscetíveis, o GALAFOLD® (migalastate) é a nova intervenção incluída no cenário de tratamento. Independentemente do peso do paciente, o custo da medicação para os pacientes de GALAFOLD® (migalastate) é sempre o mesmo.

A participação de mercado das opções de tratamento foi considerada e com base na premissa de mercado do fabricante, apresentada a seguir na Tabela 46.

Tabela 46. Participação de mercado no cenário proposto

Opções de tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
BSC	80%	75%	50%	25%	0%
GALAFOLD® (migalastate)	20%	25%	50%	75%	100%

8.5.1.3 Custos

Os custos considerados no modelo foram os custos diretos associado a aquisição do GALAFOLD® (migalastate) – PMVG sem impostos R\$ 31.593.29 caixa com 14 comprimidos.

8.5.1.4 Resultados da AIO – Caso Base

A tabela a seguir (Tabela 47) apresentam os resultados do caso base da Análise de impacto orçamentário - GALAFOLD® (migalastate) vs. BSC.

Tabela 47. Estimativa de impacto orçamentário por 5 anos - GALAFOLD ® (migalastate) vs. BSC

Impacto orçamentário						
	2021	2022	2023	2024	2025	Em 5 anos
Cenário atual	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Cenário proposto	R\$ 19.649.919, 33	R\$ 24.736.371, 44	R\$ 49.807.981, 88	R\$ 75.195.647, 30	R\$ 100.880.171 ,69	R\$ 270.270.091 ,64
Impacto orçamentário	R\$ 19.649.919, 33	R\$ 24.736.371, 44	R\$ 49.807.981, 88	R\$ 75.195.647, 30	R\$ 100.880.171 ,69	R\$ 270.270.091 ,64

8.5.2 Cenário hipotético - GALAFOLD® (migalastate) vs. TRES

Como o DGITS solicitou para que o exercício de custo-minimização em comparação com os TRES, para demonstrar qual seria o impacto da introdução de GALAFOLD® (migalastate) em um caso hipotético onde os TRES já estariam oficialmente incorporados ao SUS, um cenário adicional de impacto orçamentário foi desenvolvido.

8.5.2.1 Cenário hipotético atual

Para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes com idade ≥ 16 anos com doença de Fabry que apresentam mutações suscetíveis, REPLAGAL® (alfa-agalsidase) ou FABRAZYME® (beta-agalsidase) foram considerados como as opções de tratamento disponíveis no SUS. A dosagem anual dos dois tratamentos foi baseada nas respectivas bulas dos produtos e os custos de administração relacionados foram obtidos nas mesmas fontes de custos do SUS anteriormente listadas neste relatório. O custo de tratamento com TRES não incluíram desperdício ou compartilhamento de frascos.

A participação de mercado das opções de tratamento foi considerada e baseou-se na premissa de mercado do fabricante, apresentada logo a seguir na Tabela 48

Tabela 48. Participação de mercado do cenário de referência

Opções de tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
REPLAGAL® (alfa-agalsidase)	49%	49%	49%	49%	49%
FABRAZYME® (beta-agalsidase)	51%	51%	51%	51%	51%

Os custos de tratamentos aplicados são os mesmos apresentados no item 5.8.

8.5.2.2 Cenário hipotético proposto

Para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes com idade ≥ 16 anos com doença de Fabry que apresentam mutações suscetíveis, REPLAGAL® (alfa-agalsidase) ou FABRAZYME® (beta-agalsidase) foram considerados como as opções de tratamento. A dosagem anual dos dois tratamentos foi baseada nas respectivas bulas dos produtos e os custos de administração relacionados foram obtidos nas mesmas fontes de custos do SUS anteriormente listadas neste relatório. O custo de tratamento com TRES não incluíram desperdício ou compartilhamento de frascos.

GALAFOLD® (migalastate) é a nova intervenção no cenário de tratamento específica para pacientes adultos e adolescentes com idade ≥ 16 anos com doença de Fabry que apresentam mutações suscetíveis. Diferente dos TRES, independentemente do peso do paciente, o custo da medicação para os pacientes de GALAFOLD® (migalastate) é o mesmo.

A participação de mercado das opções de tratamento teve como base as premissas de mercado do fabricante, apresentadas a seguir na Tabela 49.

Tabela 49. Participação de mercado em cenários alternativos

Opções de tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
GALAFOLD® (migalastate)	21%	27%	33%	39%	46%
REPLAGAL® (alfa- agalsidase)	40%	36%	33%	30%	27%
FABRAZYME® (beta- agalsidase)	40%	36%	33%	30%	27%

Os custos de tratamentos aplicados são os mesmos apresentados no item 5.8.

8.5.2.3 Resultado da Análise de cenário hipotético

Tabela 50. Projeção de pacientes e custos em 5 anos - GALAFOLD® (migalastate) vs TRE's

Cenário atual REPLAGAL® (alfa -agalsidase) OU FABRAZYME® (beta-agalsidase).					
	2021	2022	2023	2024	2025
-					
População alvo	239	241	243	244	246
REPLAGAL® (alfa-agalsidase)	118	119	120	121	122
FABRAZYME® (beta-agalsidase)	121	122	123	123	124
REPLAGAL® (alfa-agalsidase)	R\$ 49.299.033,49	R\$ 49.648.212,11	R\$ 49.984.640,14	R\$ 50.308.233,46	R\$ 50.618.986,05
FABRAZYME® (beta-agalsidase)	R\$ 54.073.795,48	R\$ 54.456.793,12	R\$ 54.825.805,23	R\$ 55.180.739,54	R\$ 55.521.589,47
Custo total do tratamento	R\$ 103.372.828,97	R\$ 104.105.005,23	R\$ 104.810.445,37	R\$ 105.488.973,00	R\$ 106.140.575,51

Cenário proposto REPLAGAL® (alfagalsidase) OU FABRAZYME® (beta-agalsidase) OU GALAFOLD® (migalastate)					
	2021	2022	2023	2024	2025
População elegível	239	241	243	244	246
GALAFOLD® (migalastate)	50	65	80	95	114
REPLAGAL® (alfa-agalsidase)	95	88	81	74	66
FABRAZYME® (beta-agalsidase)	95	88	81	74	66
GALAFOLD® (migalastate)	R\$ 20.507.872,20	R\$ 26.769.474,81	R\$ 33.009.489,67	R\$ 39.219.458,01	R\$ 46.643.585,40
REPLAGAL® (alfa-agalsidase)	R\$ 39.418.730,53	R\$ 36.596.650,58	R\$ 33.772.632,02	R\$ 30.950.878,87	R\$ 27.500.513,97
FABRAZYME® (beta-agalsidase)	R\$ 42.346.390,62	R\$ 39.314.712,58	R\$ 36.280.951,95	R\$ 33.249.624,96	R\$ 29.542.998,75
Custo total do tratamento	R\$ 102.272.993,35	R\$ 102.680.837,96	R\$ 103.063.073,64	R\$ 103.419.961,84	R\$ 103.687.098,12

Tabela 51. Estimativa de impacto orçamentário por 5 anos - GALAFOLD® (migalastate) vs TRE's

Impacto orçamentário						
	2021	2022	2023	2024	2025	Em 5 anos
Cenário atual	R\$ 103.372.828,97	R\$ 104.105.005,23	R\$ 104.810.445,37	R\$ 105.488.973,00	R\$ 106.140.575,51	R\$ 523.917.828,09
Cenário proposto	R\$ 102.272.993,35	R\$ 102.680.837,96	R\$ 103.063.073,64	R\$ 103.419.961,84	R\$ 103.687.098,12	R\$ 515.123.964,92
Impacto orçamentário	-R\$ 1.099.835,62	-R\$ 1.424.167,27	-R\$ 1.747.371,73	-R\$ 2.069.011,16	-R\$ 2.453.477,39	-R\$ 8.793.863,17

Em um cenário hipotético, onde GALAFOLD® (migalastate) substituiria parte de seus pacientes-alvo, pacientes adultos e adolescentes ≥ 16 anos com doença de Fabry que têm mutações suscetíveis, quanto mais pacientes usando GALAFOLD® (migalastate), maior economia de recursos com o tratamento desses pacientes.

8.6 Limitações da análise de impacto orçamentário

- A modelagem estática tem algumas limitações, tais como a capacidade limitada de simular movimentos complexos do mercado ao longo do tempo ou modelar algumas dinâmicas de doenças, como no caso de doenças crônicas com exacerbações e remissões frequentes.
- A prevalência da doença de Fabry é baseada em uma pesquisa de organização de pacientes (Vidas Raras).
- A taxa de mortalidade não foi aplicada em 5 anos.
- A participação de mercado estimada é baseada em premissas internas do fabricante.
- Esta análise de sensibilidade considera os preços de lista dos medicamentos – PMVG sem impostos.

9 Conclusões

A inclusão de GALAFOLD® (migalastate) no SUS certamente traz um grande impacto orçamentário se comparado ao manejo das complicações da doença de Fabry, mas estamos falando de um tratamento em uma população de **pacientes adultos e adolescentes com idade \geq 16 anos com doença de Fabry que apresentam mutações suscetíveis**, que além de ser uma população perfeitamente definida e controlável (inclusive com apoio de uma rede internacional suportada pela AMICUS Therapeutics sem custos para o SUS ou para os pacientes) traz resultados significativos na melhora das complicações renais e neurológicas destes pacientes.

Em uma situação hipotética onde as TRES já estariam incorporadas no SUS, a inclusão de GALAFOLD® (migalastate) para **pacientes adultos e adolescentes com idade \geq 16 anos com doença de Fabry que apresentam mutações suscetíveis** no sistema público brasileiro pode ser considerada como uma estratégia de economia de recursos, quando considerado o uso das outras TRES no SUS.

A inclusão do GALAFOLD® (migalastate) ofereceria neste cenário uma significativa contribuição positiva para os custos públicos, porque, diferentemente das TRES, não depende do peso do paciente, permitindo que as autoridades prevejam com mais precisão as despesas anuais com o tratamento da doença de Fabry.

Como o GALAFOLD® (migalastate) não é administrado em ambiente hospitalar, isso tem o potencial de evitar o uso de recursos de saúde e os gastos associados necessários para administrar uma infusão intravenosa (IV) a cada quinzena por toda a vida e não expor pacientes (com comorbidades) a riscos adicionais, por exemplo, COVID-19, gripe sazonal e outros vírus/infecções oportunistas.

Outra vantagem adicional do GALAFOLD® (migalastate) para o sistema público brasileiro é que não há necessidade de cadeia fria para a entrega do produto e de armazenamento refrigerado.

10 Avaliações de agências internacionais (*Health Technology Assessment – HTA*)

GALAFOLD® (migalastate) foi avaliado e aprovado por várias agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) conforme demonstrado na Tabela 52.

Tabela 52. Avaliação de agências estrangeiras

Agências HTA internacionais	País:	Ano	Resultado
SMC	Escócia	2016	Incorporado
NICE	Reino Unido	2017	Incorporado
CADTH	Canadá	2018	Incorporado
PBS	Austrália	2018	Incluso no LSPD (contrato confidencial)

SMC: Scottish Medicine Consortium ; NICE: National Institute for Health and Care Excellence ; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme

10.1 Resumo da orientação do NICE

GALAFOLD® (migalastate) é recomendado¹⁵⁶, dentro da sua autorização de comercialização pelo Reino Unido, como uma opção para o tratamento da doença de Fabry em pessoas com mais de 16 anos de idade com uma mutação suscetível, se o GALAFOLD® (migalastate) for fornecido com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente e apenas se a terapia de reposição enzimática (TRE) fosse normalmente oferecida em seu lugar. Os critérios para iniciar e parar a TRE para a doença de Fabry são descritos nos procedimentos operacionais padrão da doença de Fabry para adultos no Reino Unido. Com o preço determinado, GALAFOLD® (migalastate) tem um custo total menor que o da TRE e, potencialmente, oferece maiores benefícios à saúde do que a TRE.

O comitê observou que havia importantes limitações e incertezas nas evidências apresentadas para GALAFOLD® (migalastate) e que o NICE não avaliou a TRE, REPLAGAL® (alfa-agalsidase) e FABRAZYME® (beta-agalsidase), para o tratamento da doença de Fabry. O comitê incentiva a empresa, o NHS *England* e os centros de tratamento a coletar mais evidências, particularmente sobre os benefícios a longo prazo do GALAFOLD® (migalastate) e da TRE para o tratamento da doença de Fabry, o que deve fundamentar uma avaliação futura dos custos e benefícios de todas as opções de tratamento para a doença de Fabry.

10.2 Resumo da orientação do CADTH

O Comitê Canadense de Especialistas em Medicamentos (CDEC - CADTH) recomenda¹⁵⁷ que GALAFOLD® (migalastate) seja reembolsado para o tratamento a longo prazo de adultos com diagnóstico confirmado de doença de Fabry, se forem cumpridos os seguintes critérios e condições:

Critérios:

- Para uso em pacientes com uma mutação suscetível e que são elegíveis para terapia de reposição enzimática (TRE) para o tratamento da doença de Fabry.
- GALAFOLD® (migalastate) não deve ser utilizado concomitantemente com TRE.

Condições:

- GALAFOLD® (migalastate) deve ser reembolsado de acordo com os mesmos critérios usados para reembolsar a TRE para o tratamento da doença de Fabry em pacientes com uma mutação suscetível.
- Os pacientes devem estar sob os cuidados de um clínico com experiência no diagnóstico e tratamento da doença de Fabry.
- O custo de aquisição do GALAFOLD® (migalastate) deve ser menor do que o custo da terapia de reposição enzimática (TRE).

11 Referências

1. Hughes D, Nicholls K, Shankar S, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet.* 2017;54(4):288-296. doi:10.1136/jmedgenet-2016-104178
2. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30. doi:10.1186/1750-1172-5-30
3. El-Abassi R, Singhal D, England JD. Fabry's disease. *J Neurol Sci.* 2014;344(1-2):5-19. doi:10.1016/j.jns.2014.06.029
4. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):184-192. doi:10.1007/s10545-007-0521-2
5. Sivley MD. Fabry disease: a review of ophthalmic and systemic manifestations. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom.* 2013;90(2):e63-78. doi:10.1097/OPX.0b013e31827ec7eb
6. Thomas AS, Hughes DA. Fabry disease. *Pediatr Endocrinol Rev PER.* 2014;12 Suppl 1:88-101.
7. Patel V, O'Mahony C, Hughes D, et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease. *Heart Br Card Soc.* 2015;101(12):961-966. doi:10.1136/heartjnl-2014-306782
8. Niemann M, Rolfs A, Störk S, et al. Gene mutations versus clinically relevant phenotypes: lyso-Gb3 defines Fabry disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7(1):8-16. doi:10.1161/CIRCGENETICS.113.000249
9. Lukas J, Scalia S, Eichler S, et al. Functional and Clinical Consequences of Novel α -Galactosidase A Mutations in Fabry Disease. *Hum Mutat.* 2016;37(1):43-51. doi:10.1002/humu.22910
10. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero M-A, et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 2006;43(4):347-352. doi:10.1136/jmg.2005.036327
11. Kusano E, Saito O, Akimoto T, Asano Y. Fabry disease: experience of screening dialysis patients for Fabry disease. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(2):269-273. doi:10.1007/s10157-013-0897-2
12. Kes VB, Cesarik M, Zavoreo I, et al. Guidelines for diagnosis, therapy and follow up of Anderson-Fabry disease. *Acta Clin Croat.* 2013;52(3):395-405.
13. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(3):236-242. doi:10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x

14. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008;93(2):112-128. doi:10.1016/j.ymgme.2007.09.013
15. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2009;11(11):790-796. doi:10.1097/GIM.0b013e3181bb05bb
16. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2017;28(5):1631-1641. doi:10.1681/ASN.2016090964
17. Kaminsky P, Noel E, Jaussaud R, et al. Multidimensional analysis of clinical symptoms in patients with Fabry's disease. *Int J Clin Pract.* 2013;67(2):120-127. doi:10.1111/ijcp.12016
18. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol.* 2011;11:61. doi:10.1186/1471-2377-11-61
19. Lidove O, Zeller V, Chicheportiche V, et al. Musculoskeletal manifestations of Fabry disease: A retrospective study. *Joint Bone Spine.* 2016;83(4):421-426. doi:10.1016/j.jbspin.2015.11.001
20. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001;38(11):750-760. doi:10.1136/jmg.38.11.750
21. Pagnini I, Borsini W, Cecchi F, et al. Distal extremity pain as a presenting feature of Fabry's disease. *Arthritis Care Res.* 2011;63(3):390-395. doi:10.1002/acr.20385
22. Cole AL, Lee PJ, Hughes DA, Deegan PB, Waldek S, Lachmann RH. Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed problem. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(6):943-951. doi:10.1007/s10545-007-0708-6
23. Laney DA, Gruskin DJ, Fernhoff PM, et al. Social-adaptive and psychological functioning of patients affected by Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33 Suppl 3:S73-81. doi:10.1007/s10545-009-9025-6
24. Segal P, Kohn Y, Pollak Y, Altarescu G, Galili-Weisstub E, Raas-Rothschild A. Psychiatric and cognitive profile in Anderson-Fabry patients: a preliminary study. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(4):429-436. doi:10.1007/s10545-010-9133-3
25. Bolsover FE, Murphy E, Cipolotti L, Werring DJ, Lachmann RH. Cognitive dysfunction and depression in Fabry disease: a systematic review. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(2):177-187. doi:10.1007/s10545-013-9643-x

26. Nagueh SF. Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Circulation*. 2014;130(13):1081-1090. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009789
27. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, et al. Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the fabry registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(9):1093-1099. doi:10.1016/j.jacc.2010.11.018
28. Kinno M, Waller AH, Gardin JM. Approaches to echocardiographic assessment of left ventricular mass: what does echocardiography add? <http://www.acc.org/latest-in-cardiology>. Published 2016. Accessed October 25, 2017.
29. de Simone G, Gottdiener JS, Chinali M, Maurer MS. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*. 2008;29(6):741-747. doi:10.1093/eurheartj/ehm605
30. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(5):1454-1459. doi:10.1016/s0735-1097(98)00407-0
31. Tsao CW, Gona PN, Salton CJ, et al. Left Ventricular Structure and Risk of Cardiovascular Events: A Framingham Heart Study Cardiac Magnetic Resonance Study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(9):e002188. doi:10.1161/JAHA.115.002188
32. Maisel AS. Cardiovascular and renal surrogate markers in the clinical management of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009;23(4):317-326. doi:10.1007/s10557-009-6177-4
33. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2011;123(3):327-334. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845792
34. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JAC, et al. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2148-2155. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.014
35. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA*. 2004;292(19):2350-2356. doi:10.1001/jama.292.19.2350
36. Mathew J, Sleight P, Lonn E, et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation*. 2001;104(14):1615-1621. doi:10.1161/hc3901.096700
37. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction

- of major cardiovascular events. *JAMA*. 2004;292(19):2343-2349. doi:10.1001/jama.292.19.2343
38. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW, Hollak CEM. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(3):341-352. doi:10.1007/s10545-014-9677-8
 39. Anderson LJ, Wyatt KM, Henley W, et al. Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in Fabry disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(6):969-978. doi:10.1007/s10545-014-9717-4
 40. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*. 2009;119(4):524-529. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.794529
 41. Hsu T-R, Hung S-C, Chang F-P, et al. Later Onset Fabry Disease, Cardiac Damage Progress in Silence: Experience With a Highly Prevalent Mutation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2554-2563. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.943
 42. Tomberli B, Cecchi F, Sciagrà R, et al. Coronary microvascular dysfunction is an early feature of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(12):1363-1373. doi:10.1093/eurjhf/hft104
 43. Pisani A, Visciano B, Imbriaco M, et al. The kidney in Fabry's disease. *Clin Genet*. 2014;86(4):301-309. doi:10.1111/cge.12386
 44. Mahmud HM. Fabry's disease--a comprehensive review on pathogenesis, diagnosis and treatment. *JPMA J Pak Med Assoc*. 2014;64(2):189-194.
 45. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2010;5(12):2220-2228. doi:10.2215/CJN.04340510
 46. Lenders M, Schmitz B, Stypmann J, et al. Renal function predicts long-term outcome on enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2017;32(12):2090-2097. doi:10.1093/ndt/gfw334
 47. Talbot AS, Lewis NT, Nicholls KM. Cardiovascular outcomes in Fabry disease are linked to severity of chronic kidney disease. *Heart Br Card Soc*. 2015;101(4):287-293. doi:10.1136/heartjnl-2014-306278
 48. Mehta A, Ginsberg L, FOS Investigators. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992 Suppl*. 2005;94(447):24-27; discussion 9-10. doi:10.1111/j.1651-2227.2005.tb02106.x

49. Buechner S, Moretti M, Burlina AP, et al. Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: a clinical and MRI retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(11):1249-1254. doi:10.1136/jnnp.2008.143693
50. Shi Q, Chen J, Pongmoragot J, Lanthier S, Saposnik G. Prevalence of Fabry disease in stroke patients--a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2014;23(5):985-992. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.010
51. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol*. 2007;157(2):331-337. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08002.x
52. Magage S, Lubanda J-C, Susa Z, et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(5):790-799. doi:10.1007/s10545-007-0616-9
53. Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, Mutschler C. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin Genet*. 2005;68(1):93-95. doi:10.1111/j.1399-0004.2005.00457.x
54. Germain DP, Avan P, Chassaing A, Bonfils P. Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet*. 2002;3:10. doi:10.1186/1471-2350-3-10
55. Guce AI, Clark NE, Rogich JJ, Garman SC. The molecular basis of pharmacological chaperoning in human α -galactosidase. *Chem Biol*. 2011;18(12):1521-1526. doi:10.1016/j.chembiol.2011.10.012
56. Ishii S. Pharmacological chaperone therapy for Fabry disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2012;88(1):18-30. doi:10.2183/pjab.88.18
57. Amicus Therapeutics. GALAFOLD (migalastat) [summary of product characteristics]. October 27, 2017.
58. Amicus Therapeutics. Section 2.5 Clinical Overview, EMA MAA submission2015.
59. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2006;8(9):539-548. doi:10.1097/01.gim.0000237866.70357.c6
60. Weidemann F, Sanchez-Niño MD, Politei J, et al. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:116. doi:10.1186/1750-1172-8-116
61. Thurberg BL, Fallon JT, Mitchell R, Aretz T, Gordon RE, O'Callaghan MW. Cardiac microvascular pathology in Fabry disease: evaluation of endomyocardial biopsies before and after enzyme replacement therapy.

Circulation. 2009;119(19):2561-2567.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.841494

62. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(21):2743-2749. doi:10.1001/jama.285.21.2743
63. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2473-2483. doi:10.1056/NEJMra054415
64. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*. 2001;38(11):769-775. doi:10.1136/jmg.38.11.769
65. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2009;24(7):2102-2111. doi:10.1093/ndt/gfp031
66. Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Genet*. 2009;46(8):548-552. doi:10.1136/jmg.2008.065904
67. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249-254. doi:10.1001/jama.281.3.249
68. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening*. *Am J Hum Genet*. 2006;79(1):31-40. doi:10.1086/504601
69. Poorthuis B, Wevers R, Kleijer W, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999;105(1-2):151.
70. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003;138(4):338-346. doi:10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00014
71. Whybra C, Kampmann C, Willers I, et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24(7):715-724. doi:10.1023/a:1012993305223
72. CONITEC. Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. Nº 384. Dezembro/2018.
73. Martins AM, Kyosen SO, Garrote J, et al. Demographic characterization of Brazilian patients enrolled in the Fabry Registry. *Genet Mol Res GMR*. 2013;12(1):136-142. doi:10.4238/2013.January.24.5

74. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2013;22(5):555-564. doi:10.1007/s10897-013-9613-3
75. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, 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.* 2014;177(2):400-408. doi:10.1016/j.ijcard.2014.09.001
76. van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJHM, 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. doi:10.1136/jmedgenet-2013-101857
77. Ellaway C. Diagnostic dilemma and delay in Fabry disease: insights from a case series of young female patients. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(4):369-372. doi:10.1111/jpc.12732
78. Reisin R, Perrin A, García-Pavía P. Time delays in the diagnosis and treatment of Fabry disease. *Int J Clin Pract.* 2017;71(1). doi:10.1111/ijcp.12914
79. Mehta A, West ML, Pintos-Morell G, et al. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2010;12(11):713-720. doi:10.1097/GIM.0b013e3181f6e676
80. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med.* 2016;375(6):545-555. doi:10.1056/NEJMoa1510198
81. Ortolano S, Viéitez I, Navarro C, Spuch C. Treatment of lysosomal storage diseases: recent patents and future strategies. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2014;8(1):9-25. doi:10.2174/1872214808666140115111350
82. Narita I, Ohashi T, Sakai N, et al. Efficacy and safety of migalastat in a Japanese population: a subgroup analysis of the ATTRACT study. *Clin Exp Nephrol.* 2020;24(2):157-166. doi:10.1007/s10157-019-01810-w
83. Germain D, Nicholls K, Giugliani R, et al. Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. *Genet Med.* Published online 2019. doi:10.1038/s41436-019-0451-z
84. Schiffmann R, Bichet D, Jovanovic A, et al. Migalastat improves diarrhea in patients with Fabry disease: clinical-biomarker correlations from the phase 3 FACETS trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):68. doi:10.1186/s13023-018-0813-7

85. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med*. 2016;375(6):545-555. doi:10.1056/NEJMoa1510198
86. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med*. 2016;375(6):545-555. doi:10.1056/NEJMoa1510198
87. Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, et al. Plasma globotriaosylsphingosine: Diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 2010;1802(9):741-748. doi:10.1016/j.bbadis.2010.05.003
88. Weidemann F, Niemann M, Warnock DG, Ertl G, Wanner C. The Fabry Cardiomyopathy: Models for the Cardiologist. *Annu Rev Med*. 2011;62(1):59-67. doi:10.1146/annurev-med-090910-085119
89. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, et al. Cardiovascular Events in Patients With Fabry Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(9):1093-1099. doi:10.1016/j.jacc.2010.11.018
90. 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):1447-1453. doi:10.1016/j.cgh.2007.08.012
91. Benjamin E, Della Valle C, Wu X, et al. The validation of pharmacogenetics in the identification of patients with Fabry disease for treatment with migalastat. *J Inherit Metab Dis*. 2016;Conference: Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, SSIEM 2016. Italy. Conference Start: 20160906. Conference End: 20160909. 39:S219-S220. doi:10.1007/s10545-016-9969-2
92. Lin H-Y, Chong K-W, Hsu J-H, et al. High Incidence of the Cardiac Variant of Fabry Disease Revealed by Newborn Screening in the Taiwan Chinese Population. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(5):450-456. doi:10.1161/CIRCGENETICS.109.862920
93. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Mol Genet Metab*. Published online August 15, 2020. doi:10.1016/j.ymgme.2020.07.007
94. Nicholls K, Giugliani R, Schiffmann R, Hughes DA, Jain V, Holdbrook F, Skuban N, Castelli JP, Barth JA. Renal Outcomes With Up to 9 Years of Migalastat in Patients With Fabry Disease: Results From an Open-label Extension Study. Presented at the 14th Annual WORLD Symposium™; February 5-9, 2018; San Diego, CA.
95. Bichet DG et al. Long-term migalastat treatment slowed renal function decline in patients with Fabry disease and amenable GLA variants. Poster

presented at ASN Kidney Week; November 5-10, 2019; Washington, DC. Poster number SA-PO421.

96. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001;38(11):750-760. doi:10.1136/jmg.38.11.750
97. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(7):2102-2111. doi:10.1093/ndt/gfp031
98. Germain D, Nicholls K, Giugliani R, et al. Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. *Genet Med.* Published online 2019. doi:10.1038/s41436-019-0451-z
99. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(2):122-138. doi:10.1097/00005792-200203000-00003
100. Schwarting A, Dehout F, Feriozzi S, et al. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. *Clin Nephrol.* 2006;66(2):77-84.
101. Germain D, Nicholls K, Giugliani R, et al. Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. *Genet Med.* Published online 2019. doi:10.1038/s41436-019-0451-z
102. West M, Nicholls K, Mehta A, et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2009;20(5):1132-1139. doi:10.1681/ASN.2008080870
103. Feriozzi S, Torras J, Cybulla M, et al. The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2012;7(1):60-69. doi:10.2215/CJN.03130411
104. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2012;27(3):1042-1049. doi:10.1093/ndt/gfr420
105. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473-2483. doi:10.1056/NEJMra054415

106. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, et al. Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate and Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease and Mortality. *JAMA*. 2014;311(24):2518. doi:10.1001/jama.2014.6634
107. Morrissey RP, Philip KJ, Schwarz ER. Cardiac abnormalities in Anderson-Fabry disease and Fabry's cardiomyopathy. *Cardiovasc J Afr*. 2011;22(1):38-44.
108. Niemann M, Herrmann S, Hu K, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(6):592-601. doi:10.1016/j.jcmg.2011.01.020
109. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2009;11(11):790-796. doi:10.1097/GIM.0b013e3181bb05bb
110. Levy D, Murabito JM, Anderson KM, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographic left ventricular hypertrophy: clinical characteristics. The Framingham Heart Study. *Clin Exp Hypertens A*. 1992;14(1-2):85-97. doi:10.3109/10641969209036173
111. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(5):1454-1459. doi:10.1016/s0735-1097(98)00407-0
112. Mattioli A, Zennaro M, Bonatti S, Bonetti L, Mattioli G. Regression of left ventricular hypertrophy and improvement of diastolic function in hypertensive patients treated with telmisartan. *Int J Cardiol*. 2004;97:383-388. doi:10.1016/j.ijcard.2003.10.018
113. Schirmer SH, Sayed MMYA, Reil J-C, et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(18):1916-1923. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.073
114. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;130(3):367-373. doi:10.1016/j.ijcard.2008.03.007
115. Wyatt K, Henley W, Anderson L, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2012;16(39):1-543. doi:10.3310/hta16390
116. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase- β : data from the Fabry Registry. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2013;15(12):958-965. doi:10.1038/gim.2013.53

117. Weidemann F, Sanchez-Niño MD, Politei J, et al. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:116. doi:10.1186/1750-1172-8-116
118. Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep.* 2015;3:21-27. doi:10.1016/j.ymgmr.2015.02.002
119. Brasil. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Ministério Da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. Ed.-;* 2014.
120. Rombach SM, Hollak CEM, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:29. doi:10.1186/1750-1172-8-29
121. Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Long-term outcomes with agalsidase alfa enzyme replacement therapy: Analysis using deconstructed composite events. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;14:31-35. doi:10.1016/j.ymgmr.2017.10.008
122. Liu D, Hu K, Schmidt M, et al. Value of the CHA2DS2-VASc score and Fabry-specific score for predicting new-onset or recurrent stroke/TIA in Fabry disease patients without atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* 2018;107(12):1111-1121. doi:10.1007/s00392-018-1285-4
123. Boulanger M, Li L, Lyons S, et al. Effect of coexisting vascular disease on long-term risk of recurrent events after TIA or stroke. *Neurology.* 2019;93(7):e695-e707. doi:10.1212/WNL.0000000000007935
124. Rodgers H, Greenaway J, Davies T, Wood R, Steen N, Thomson R. Risk factors for first-ever stroke in older people in the north East of England: a population-based study. *Stroke.* 2004;35(1):7-11. doi:10.1161/01.STR.0000106914.60740.78
125. Currie CJ, Berni ER, Berni TR, et al. Major adverse cardiovascular events in people with chronic kidney disease in relation to disease severity and diabetes status. *PloS One.* 2019;14(8):e0221044. doi:10.1371/journal.pone.0221044
126. Ramaswami U, Bichet DG, Clarke LA, et al. Low-dose agalsidase beta treatment in male pediatric patients with Fabry disease: A 5-year randomized controlled trial. *Mol Genet Metab.* 2019;127(1):86-94. doi:10.1016/j.ymgme.2019.03.010
127. Arends M, Biegstraaten M, Hughes DA, et al. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors. *PloS One.* 2017;12(8):e0182379. doi:10.1371/journal.pone.0182379

128. PUBLIC HEALTH ENGLAND. 2018. Briefing document: First incidence of stroke; Estimates for England 2007 to 2016 [Online]. Available: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/678444/Stroke_incidence_briefing_document_2018.pdf.
129. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet Lond Engl*. 2005;366(9499):1773-1783. doi:10.1016/S0140-6736(05)67702-1
130. Lenders M, Hennermann JB, Kurschat C, et al. Multicenter Female Fabry Study (MFFS) - clinical survey on current treatment of females with Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):88. doi:10.1186/s13023-016-0473-4
131. Ganesh A, Luengo-Fernandez R, Wharton RM, et al. Time Course of Evolution of Disability and Cause-Specific Mortality After Ischemic Stroke: Implications for Trial Design. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6). doi:10.1161/JAHA.117.005788
132. Luengo-Fernandez R, Yiin GSC, Gray AM, Rothwell PM. Population-based study of acute- and long-term care costs after stroke in patients with AF. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2013;8(5):308-314. doi:10.1111/j.1747-4949.2012.00812.x
133. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(2):77-86. doi:10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00148
134. Hughes DA, Barba Romero M-Á, Hollak CEM, Giugliani R, Deegan PB. Response of women with Fabry disease to enzyme replacement therapy: comparison with men, using data from FOS--the Fabry Outcome Survey. *Mol Genet Metab*. 2011;103(3):207-214. doi:10.1016/j.ymgme.2011.03.022
135. Krämer J, Lenders M, Canaan-Kühl S, et al. Fabry disease under enzyme replacement therapy--new insights in efficacy of different dosages. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2018;33(8):1362-1372. doi:10.1093/ndt/gfx319
136. Madsen CV, Granqvist H, Petersen JH, et al. Age-related renal function decline in Fabry disease patients on enzyme replacement therapy: a longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2019;34(9):1525-1533. doi:10.1093/ndt/gfy357
137. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β : data from the Fabry Registry. *J Med Genet*. 2016;53(7):495-502. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103486
138. OFFICE FOR NATIONAL STATISTICS (ONS) 2019. National Life Tables, United Kingdom, 2016-2018; Accessed at:

<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/lifeexpectancies/datasets/nationallifetablesunitedkingdomreferencetables>; Access date: 30 Mar 2020.

139. OFFICE FOR NATIONAL STATISTICS (ONS) 2019a. Deaths registered in England and Wales – 21st century mortality; Accessed at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/datasets/the21stcenturymortalityfilesdeathsdataset>; Access date: 30 Mar 2020.
140. Juckett DA, Rosenberg B. Comparison of the Gompertz and Weibull functions as descriptors for human mortality distributions and their intersections. *Mech Ageing Dev.* 1993;69(1-2):1-31. doi:10.1016/0047-6374(93)90068-3
141. I1778. SENTINEL STROKE NATIONAL AUDIT PROGRAMME (SSNAP) 2019. Clinical audit April 2013 – March 2018. Annual Public Report; National results. June 2019. Available at: <https://www.strokeaudit.org/Documents/National/Clinical/Apr2017Mar2018/Apr2017Mar2018-AnnualReport.aspx>. Accessed 26 November 2019.
142. Seminog OO, Scarborough P, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute stroke in England: linked national database study of 795 869 adults. *BMJ.* 2019;365:l1778. doi:10.1136/bmj.l1778
- 143 Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Incidence and 30-day case fatality for acute myocardial infarction in England in 2010: national-linked database study. *Eur J Public Health.* 2012;22(6):848-853. doi:10.1093/eurpub/ckr196
144. TOWNSEND, N., WICKRAMASINGHE, K., BHATNAGAR, P. & ET AL. 2012. Coronary heart disease statistics: A compendium of health statistics. British Heart Foundation Health Promotion Research Group.
145. McAllister DA, Read SH, Kerssens J, et al. Incidence of Hospitalization for Heart Failure and Case-Fatality Among 3.25 Million People With and Without Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2018;138(24):2774-2786. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034986
146. Gitsels LA, Kulinskaya E, Steel N. Survival prospects after acute myocardial infarction in the UK: a matched cohort study 1987-2011. *BMJ Open.* 2017;7(1):e013570. doi:10.1136/bmjopen-2016-013570
147. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ.* 2019;364:l223. doi:10.1136/bmj.l223
148. Storey BC, Staplin N, Harper CH, et al. Declining comorbidity-adjusted mortality rates in English patients receiving maintenance renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2018;93(5):1165-1174. doi:10.1016/j.kint.2017.11.020

149. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE) 2017. Migalastat for treating Fabry disease, Highly Specialised technologies guidance (HST4), Evaluation Report, Accessed at: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/documents/committee-papers>.
150. Martins AM, Kyosen SO, Garrote J, et al. Demographic characterization of Brazilian patients enrolled in the Fabry Registry. *Genet Mol Res GMR*. 2013;12(1):136-142. doi:10.4238/2013.January.24.5
151. Secretaria Executiva - CMED. LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO. Publicada em 09/06/2020, atualizada em 18/06/2020 19h00min.
152. CONITEC. Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. Fevereiro de 2018. Published online 2018.
153. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário : Manual Para o Sistema de Saúde Do Brasil / Ministério Da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério Da Saúde, 2012.*
154. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2007;10(5):336-347. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00187.x
155. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2014;17(1):5-14. doi:10.1016/j.jval.2013.08.2291
156. National Institute for Health and Care Excellence. Migalastat for treating Fabry disease for health. Highly specialised technologies guidance Published: 22 February 2017 www.nice.org.uk/guidance/hst4.
157. CADTH COMMON DRUG REVIEW.CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Galafold CADTH Drug Reimbursement Recommendation.Version: 1.0. January 2018.