

## **Alfagalsidase e Beta-agalsidase para o tratamento da Doença de Fabry**

2020 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração do relatório*

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

*Análise Crítica*

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

*Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT)*

Thaís Conceição Borges - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

*Revisão*

Daniel da Silva Pereira Curado - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

*Coordenação*

Gustavo Luís Meffe Andreoli - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

## MARCO LEGAL

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

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

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

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

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

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

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

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

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

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

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

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

**TABELAS**

<b>Tabela 1. Pergunta estruturada em formato PICO para avaliação das evidências clínicas de eficácia e segurança da alfafalsidase para o tratamento de pacientes com doença de Fabry.....</b>	<b>16</b>
<b>Tabela 2. Pergunta estruturada em formato PICO para avaliação das evidências clínicas de eficácia e segurança da beta-agalsidase para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry.....</b>	<b>17</b>
<b>Tabela 3. Perfil de evidências sobre eficácia do tratamento com alfafalsidase para pacientes adultos com doença de Fabry, comparado a placebo, a partir da metodologia GRADE. Elaboração própria, a partir de Schiffmann (2001) (23) e Hughes (2008) (24). ....</b>	<b>23</b>
<b>Tabela 4. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento com beta-agalsidase para pacientes com doença de Fabry com idade superior a 16 anos, comparado a placebo, a partir da metodologia GRADE. Elaboração própria, a partir de Banikazemi (2007) (26) e Eng (2001) (25).....</b>	<b>24</b>
<b>Tabela 5. Perfil de evidências sobre a segurança do tratamento com alfafalsidase para pacientes adultos com doença de Fabry, comparado a placebo, a partir da metodologia GRADE. Elaboração própria a partir de Schiffmann (2001) (23) e Hughes (2008) (24). ....</b>	<b>26</b>
<b>Tabela 6. Perfil de evidências sobre a segurança do tratamento com beta-agalsidase para pacientes com doença de Fabry com idade superior a 16 anos, comparado a placebo, a partir da metodologia GRADE. Elaboração própria a partir de Banikazemi (2007) (26). ....</b>	<b>26</b>
<b>Tabela 7. Estimativa da população com Doença de Fabry elegível e com acesso ao tratamento com alfafalsidase, elaborado pelo demandante. Elaboração própria a partir de Shire Farmacêutica Brasil Ltda (13).....</b>	<b>35</b>
<b>Tabela 8. Custo anual de aquisição e impacto orçamentário estimado pelo demandante para o cenário 1, incluindo 100% dos pacientes com doença de Fabry, em duas dosagens diferentes, ao custo unitário de R\$ 3.802,22. Elaboração própria a partir de Shire Farmacêutica Brasil Ltda (13).....</b>	<b>36</b>
<b>Tabela 9. Custo anual de aquisição e impacto orçamentário estimado pelo demandante para o cenário 2, incluindo 80% dos pacientes com doença de Fabry, em duas dosagens diferentes, ao custo unitário de R\$ 3.802,22. Elaboração própria a partir de Shire Farmacêutica Brasil Ltda (13).....</b>	<b>36</b>
<b>Tabela 10. Custo anual de aquisição e impacto orçamentário estimado pelo demandante para o cenário 3, incluindo 60% dos pacientes com doença de Fabry, em duas dosagens diferentes, ao custo unitário de R\$ 3.802,22. Elaboração própria a partir de Shire Farmacêutica Brasil Ltda (13).....</b>	<b>36</b>
<b>Tabela 11. Estimativa da população elegível ao tratamento com beta-agalsidase, com taxa de difusão de 100%. Reproduzido a partir de Sanofi Medley Farmacêutica Ltda (11).....</b>	<b>37</b>
<b>Tabela 12. Impacto orçamentário estimado com a incorporação da beta-agalsidase ao SUS, comparado aos custos projetados com judicialização nas três esferas do SUS e somente pela União. Reproduzido a partir de Sanofi Medley Farmacêutica Ltda (11). ....</b>	<b>37</b>



Tabela 13. **Impacto orçamentário estimado com a incorporação da alfafalsidase e beta-agalsidase ao SUS, com igual distribuição entre elas, e atendimento a 100% dos pacientes com Doença de Fabry. Elaboração própria a partir do Relatório de Recomendação da CONITEC nº 384/2018 (9).** ..... 38

Tabela 14. **Características dos participantes da consulta pública nº 45/2020 por meio do formulário técnico científico.** ..... 42

Tabela 15. **Características dos participantes da consulta pública nº 45/2020 por meio do formulário de experiência ou opinião.**..... 48

## QUADROS

Quadro 1. **Ficha com a descrição técnica da alfafalsidase.**..... 13

Quadro 2. **Ficha com a descrição técnica da beta-agalsidase.** ..... 13

Quadro 3. **Comparativo entre os preços propostos pelos demandantes, os custos anuais médios dos tratamentos, os preços fábrica e máximo de venda ao governo disponibilizados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e os preços praticados em compras públicas (julho de 2020).**..... 15

Quadro 4. **Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante Shire Farmacêutica Brasil Ltda para avaliar a custo-efetividade da alfafalsidase para o SUS.**..... 27

Quadro 5. **Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante Sanofi Medley Farmacêutica Ltda para avaliar a custo-efetividade da beta-agalsidase para o SUS.** ..... 30

Quadro 6. **Resultados da avaliação econômica de custo-utilidade apresentada pelo demandante para o caso base. Reproduzido a partir de Sanofi Medley Farmacêutica Ltda (11).**..... 34

Quadro 7. **Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com doença de Fabry.** ..... 39

Quadro 8. **Preços máximos de venda do medicamento migalastate para a apresentação com 14 comprimidos, de acordo com a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED.**..... 40

## FIGURAS

Figura 1. **Fluxograma de seleção das evidências científicas sobre eficácia e segurança da alfafalsidase ou beta-agalsidase para o tratamento de pacientes com doença de Fabry a partir de busca em base de dados em julho de 2020. Elaboração própria.**..... 19

Figura 2. **Custos médicos diretos da doença de Fabry, estimados pelo demandante, para o cálculo do custo-efetividade do tratamento com alfafalsidase. Reproduzido a partir de Shire Farmacêutica Brasil Ltda (13).** ..... 29

Figura 3. **Resultados da análise de custo-efetividade do tratamento da Doença de Fabry com alfafalsidase, apresentados pelo demandante. Reproduzido a partir de Shire Farmacêutica Brasil Ltda(13).** ..... 29

Figura 4. **Estrutura do modelo de Markov utilizado pela Sanofi Medley Farmacêutica Ltda para avaliar a custo-efetividade da beta-agalsidase para o SUS. Reproduzido a partir de Sanofi Medley Farmacêutica Ltda (11).**..... 33

## Sumário

1. APRESENTAÇÃO .....	8
2. CONFLITOS DE INTERESSES.....	8
3. RESUMO EXECUTIVO .....	9
4. INTRODUÇÃO.....	11
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	11
4.2 Tratamento recomendado.....	11
5. FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS .....	12
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	15
6.1 Alfagalsidase .....	19
6.2 Beta-agalsidase .....	20
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	27
7.1 Avaliação econômica .....	27
7.2 Impacto orçamentário .....	35
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	38
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	39
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	40
11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	41
12. CONSULTA PÚBLICA.....	41
12.1 Contribuições técnico-científicas.....	42
12.2 Contribuições sobre experiência ou opinião .....	48
12.3 Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec .....	49
12.4 Avaliação global das contribuições.....	50
13. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC .....	51
14. DECISÃO .....	51
15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
ANEXOS.....	54
16. ANEXO 1: Estratégias de busca e bases de dados consultadas em julho de 2020 para a seleção de evidências clínicas sobre eficácia e segurança da alfagalsidase e beta-agalsidase para doença de Fabry. ....	54
17. ANEXO 2: Características dos estudos incluídos.....	55

## 1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 27/11/2019 pela Shire Farmacêutica Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da Alfagalsidase (Replagal®) para o tratamento da Doença de Fabry e das evidências científicas apresentadas em 02/03/2020 pela Sanofi Medley Farmacêutica Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da Beta-agalsidase (Fabrazyme®) para o tratamento de pacientes adultos com Doença de Fabry, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores deste relatório declaram não possuir conflitos de interesses com a matéria em análise.



### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Alfacalsidase (Replagal®) 0,2mg/kg intravenosa a cada duas semanas e Beta-agalsidase (Fabrazyme®) 1mg/kg intravenosa a cada duas semanas.

**Indicação:** Doença de Fabry.

**Demandante:** Shire Farmacêutica Brasil Ltda (Alfacalsidase ) e Sanofi Medley Farmacêutica Ltda (Beta-agalsidase).

**Contexto:** Doença de Fabry (DF) é uma condição genética rara em que a ausência ou atividade reduzida da enzima  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ Gal-A) provoca acúmulo do seu substrato, globotriaosilceramida (Gb3), nas células do organismo, afetando principalmente os sistemas nervoso, renal e cardíaco. Pacientes com DF, em especial homens com o tipo clássico, apresentam impacto negativo em qualidade e expectativa de vida. O SUS oferece tratamento sintomático e paliativo para a DF. Há disponíveis comercialmente terapias específicas para a doença, como terapia de reposição enzimática (TRE) (alfa e beta-agalsidase) e chaperonas (migalastate).

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

**Evidências científicas:** A melhor evidência de eficácia da alfacalsidase é baseada em dois ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo e inclusão de 41 pacientes adultos do sexo masculino e fenótipo clássico da DF, acompanhados por 6 meses. Foi observada redução significativa dos níveis de dor, massa ventricular esquerda e concentração plasmática de Gb3 (certeza moderada da evidência). Não foram localizados estudos comparativos com pacientes pediátricos ou adultos do sexo feminino com DF tratados com alfacalsidase. A melhor evidência de eficácia da beta-agalsidase é baseada em dois ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo e inclusão de 140 pacientes com idade superior a 16 anos, de ambos os sexos, e acompanhamento por até 35 meses. Não foram identificados benefícios nos desfechos de qualidade de vida, dor e desfechos composto incluindo função renal, doenças cardíacas e doenças cerebrovasculares em análise por intenção de tratar (certeza moderada da evidência). Foi observada redução significativa da concentração plasmática de Gb3 (certeza moderada da evidência). Ambas as enzimas apresentaram perfil de segurança semelhante a placebo (certeza moderada da evidência).

**Avaliação econômica:** Os dois demandantes apresentaram avaliações de custo-utilidade distintas, mas ambas baseadas em modelos de Markov já publicados e utilizando os mesmos parâmetros de efetividade, utilidade e utilização de recursos dos estudos internacionais originais. Com custo unitário proposto de R\$3.802,22 (ICMS 18%) e custo anual por paciente de R\$395.430,88, o demandante da alfacalsidase estimou que o tratamento representaria ganho de 14,74 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) em horizonte *lifetime* e custo incremental de R\$5.684.051, composto quase inteiramente pelo custo do medicamento. A razão de custo efetividade incremental (RCEI) foi estimada em R\$385.689/QALY. O demandante da beta-agalsidase apresentou proposta de preço de R\$7.275,86 por frasco (ICMS 18%), com custo anual por paciente de R\$378.344,72. Foi estimado ganho de 1,43 QALY e custo incremental de R\$6.706.163, resultando numa RCEI de R\$4.699.570/QALY.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** O demandante da alfacalsidase estimou um impacto orçamentário incremental de cerca de R\$250 milhões ao ano para atender aproximadamente 500 pacientes com fenótipo clássico da DF, resultando em R\$1,3 bilhão acumulado em 5 anos. Para a beta-agalsidase, o demandante estimou impacto orçamentário incremental de cerca de R\$230 milhões ao ano para atender em torno de 600 pacientes adultos com DF, com impacto total de R\$1,1 bilhão em 5 anos. Como cenário alternativo, propõe-se uma estimativa de impacto orçamentário incluindo todos os pacientes com DF (cerca de 1.000 ao ano), distribuídos equitativamente entre as duas enzimas. O impacto orçamentário proposto resultou em cerca de R\$380 milhões ao ano e R\$1,9 bilhão acumulado em 5 anos.

**Experiência Internacional:** Alfa e beta-agalsidase não foram avaliadas por agências de ATS da Inglaterra (NICE), Escócia (SMC) e Austrália (PBAC). O acesso a TRE nesses países ocorre por programas especiais para doenças raras. Avaliação

conduzida no Canadá em 2004 recomendou a não incorporação de ambas as enzimas diante da ausência de benefício em desfechos clinicamente relevantes e por não ter sido consideradas custo-efetivas.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Foram identificadas três tecnologias para o tratamento de pacientes adultos de ambos os sexos com doença de Fabry: lucerastate alfa (oral) e pegnigalsidase alfa (intravenosa), ambas sem registros na Anvisa, FDA ou EMA; e migalastate (oral), com registro nas três agências. Para a população pediátrica, foram identificados estudos fase 3 em andamento com migalastate e com beta-agalsidase.

**Considerações finais:** O benefício da alfavalsidase ou beta-agalsidase para DF foi observado apenas em desfechos pouco importantes para a tomada de decisão, sem evidências de modificação no curso natural da doença. O impacto orçamentário ao SUS é potencialmente superior à sua capacidade de pagamento.

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Plenário da Conitec considerou que as melhores evidências científicas disponíveis são limitadas em número de pacientes incluídos e tempo de acompanhamento, e não demonstram benefício em desfechos clínicos importantes ou modificação do curso natural da doença. Soma-se a isso o grande impacto orçamentário que a incorporação representaria ao SUS. Assim, a Conitec, em sua 89ª reunião ordinária, realizada no dia 05 de agosto de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do medicamento alfavalsidase para pacientes acima de sete anos com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e do medicamento beta-agalsidase para pacientes acima de 16 anos com diagnóstico confirmado de Doença de Fabry.

**Consulta pública:** A consulta pública ficou vigente no período entre 24 de agosto e 14 de setembro de 2020. Foram recebidas 1.939 contribuições, sendo 90 por meio do formulário técnico-científico e 1.849 por meio do formulário de experiência ou opinião. As contribuições versaram principalmente sobre: 1) inclusão de estudos com menor qualidade metodológica diante da raridade da doença; 2) indicação de uma subpopulação de pacientes para os quais a TRE seria indicada; 3) inconsistência com recomendações anteriores da Conitec para outras doenças raras; 4) necessidade de avaliação do medicamento migalastate; 5) relatos de experiência com as enzimas, indicando melhora especialmente em qualidade de vida, incluindo componentes físicos e emocionais. O Plenário da Conitec considerou, entretanto, que as evidências científicas disponíveis não comprovam uma interrupção da progressão da doença de Fabry pelas enzimas analisadas e entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

**Recomendação final da Conitec:** Os membros da Conitec presentes na 91ª reunião ordinária, no dia 08 de outubro de 2020, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação no SUS do medicamento alfavalsidase para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes acima de 7 anos com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e do medicamento beta-agalsidase para tratamento de longo prazo da reposição enzimática em pacientes acima de 16 anos com diagnóstico confirmado de Doença de Fabry, devido a: 1) não comprovação de interrupção da progressão da doença, 2) evidências limitadas quanto ao número de pacientes incluídos nos estudos clínicos comparativos, 3) evidências limitadas quanto ao tempo de acompanhamento dos pacientes nos estudos comparativos, 4) elevado impacto orçamentário que a incorporação representaria ao SUS. Foram assinados os Registros de Deliberação nº 568/2020 e 569/2020, respectivamente.

**Decisão:** Não incorporar a alfavalsidase e a beta-agalsidase para o tratamento da doença de Fabry, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Portaria nº 56, publicada no Diário Oficial da União nº 224, seção 1, página 65, em 24 de novembro de 2020.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Doença de Fabry (DF) refere-se a uma alteração genética rara em que a enzima lisossômica  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ Gal-A) apresenta atividade reduzida ou ausente. Com isso, os substratos da enzima acumulam-se no organismo, principalmente na forma de globotriaosilceramida (GL-3 ou Gb3). O gene da  $\alpha$ Gal-A localiza-se no cromossomo X e, dessa forma, afeta homens e mulheres de formas e graus diferentes (1–3). Homens que não apresentam atividade da enzima  $\alpha$ Gal-A são classificados como do tipo clássico da doença, enquanto homens com atividade residual da enzima são considerados não-clássicos, atípicos ou de início tardio (4). A apresentação da doença em mulheres assemelha-se ao fenótipo masculino de início tardio, com sintomas e implicações fisiológicas mais brandas (4).

O acúmulo da Gb3 pode ocorrer em qualquer célula, provocando danos e sintomas diversos, mas principalmente relacionados aos sistemas nervoso, renal, cardíaco e gastrointestinal. Os sinais e sintomas do tipo clássico da doença aparecem ainda na infância, incluindo angioqueratomas, dores neuropáticas, dores abdominais e dores nas extremidades, redução do suor (hipoidrose ou anidrose), baixa tolerância ao calor ou frio, diarreia e disfunção intestinal (1–3). Na vida adulta, a evolução da doença pode acarretar insuficiência renal e cardíaca, especialmente responsáveis pela morbidade e redução da expectativa de vida dos pacientes (5). Em decorrência tanto das alterações físicas quanto suas repercussões psicológicas, pacientes com DF apresentam importante impacto negativo em sua qualidade de vida (6,7).

A prevalência média da DF é estimada em 1 a cada 100.000 pessoas, embora estudos de triagem neonatal tenham encontrado prevalências de até 1 em cada 1.500 homens (2). Não há informações de prevalência da DF no Brasil. O diagnóstico é feito por meio da mensuração da atividade da enzima  $\alpha$ Gal-A no plasma em pacientes do sexo masculino e por meio de genotipagem em pacientes do sexo feminino (2). No âmbito do SUS, o diagnóstico é realizado por meio de procedimentos para identificação de erros inatos do metabolismo. Um estudo realizado com base no registro voluntário de pacientes com DF no Brasil identificou que em média os pacientes são diagnosticados após os 30 anos de idade (8). Eventos renais, cardiovasculares e cerebrovasculares ocorreram nesses pacientes nas idades médias de 37, 47 e 44 anos, respectivamente, na ausência de terapia de reposição enzimática (8).

### 4.2 Tratamento recomendado

O tratamento da Doença de Fabry é baseado em estratégias sintomáticas, paliativas ou específicas para a doença. O tratamento sintomático consiste em modificações de estilo de vida e medicamentos profiláticos direcionados, por exemplo, à dor e aos sintomas gastrintestinais. As ações paliativas podem incluir diálise e transplante renal nos casos mais avançados. As terapias específicas para a DF incluem a terapia de reposição enzimática (TRE) e chaperonas.

As TRE disponíveis comercialmente no Brasil para DF são a alfafalsidase (Replagal®) e beta-agalsidase (Fabrazyme®). A alfafalsidase é produzida pela Shire por meio de ativação gênica de linhagem de fibroblastos humanos e está indicada na dose de 0,2mg/kg, com infusões a cada 15 dias. A beta-agalsidase é produzida pela Sanofi Genzyme utilizando células de ovário de hamster chinês e é administrada na dose de 1mg/kg, também com intervalo de 15 dias entre as infusões.

O cloridrato de migalastate (Galafold®) é um medicamento oral produzido pela Almac (Reino Unido), destinado a pacientes com DF que tenham mutações suscetíveis. A posologia é de um comprimido ao dia (123mg), em dias alternados. O migalastate é uma chaperona com mecanismo de ação baseado na ligação a determinadas formas mutantes da  $\alpha$ Gal-A, proporcionando maior estabilização e transporte adequado para os lisossomos. O registro do Galafold® foi concedido pela Anvisa em dezembro de 2019, já tendo sido autorizada sua comercialização.

O SUS oferece tratamento sintomático e paliativo aos pacientes com DF. Em 2018 a Conitec avaliou a incorporação da TRE (alfa e beta-agalsidase) para adultos com DF, mediante demanda do grupo elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Fabry (PCDT ainda em elaboração em outubro de 2020). As evidências analisadas no Relatório de Recomendação da Conitec nº 384/2018 apontaram melhora no alívio da dor neuropática e na hipertrofia cardíaca, embora com incertezas significativas devido à escassez dos dados disponíveis. Ambas as enzimas foram consideradas com perfil de segurança aceitável. O custo anual do tratamento de cada paciente, calculado à época, seria entre R\$ 281.598,72 e R\$ 598.947,70, dependendo da enzima e da dose necessária. Para o tratamento de cerca de 900 pacientes ao ano, estimou-se um impacto orçamentário entre R\$ 1,3 e R\$ 2,8 bilhões em cinco anos (9).

O Plenário da Conitec considerou que devido 1) à incerteza dos benefícios da TRE na história natural da doença, 2) à incerteza quanto aos critérios de inclusão e exclusão do tratamento, 3) à incerteza quanto a intercambialidade entre as formas alfa e beta da enzima e 4) ao elevado impacto orçamentário, a matéria foi disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar contrária à incorporação de ambas as enzimas. A consulta pública do relatório preliminar recebeu 2.461 contribuições (323 técnico-científicas e 2.138 de experiência ou opinião). As contribuições buscaram elucidar especialmente os critérios de indicação do tratamento, sendo mantidas as conclusões técnicas sobre eficácia e segurança. Diante disso, a Conitec manteve a recomendação pela não incorporação da TRE para DF, sugerindo que uma nova demanda, com nova pergunta de pesquisa (PICO) pudesse elucidar melhor os subgrupos com maior probabilidade de se beneficiar do tratamento. A decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos seguiu a recomendação da Conitec. A decisão foi publicada na Portaria SCTIE/MS nº 76, de 14 de dezembro de 2018 (9).

## 5. FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS

A TRE na DF tem a função de restabelecer um nível de atividade enzimática suficiente para hidrolisar o substrato de Gb3 acumulado (10). Com isso, os objetivos da TRE são prevenir ou retardar o aparecimento de sintomas clínicos em

pacientes jovens e de estabilizar a progressão da doença em pacientes mais velhos. Dessa forma, a TRE preveniria os desfechos de insuficiência renal, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral (11). As características dos medicamentos alfafalsidase e beta-agalsidase estão apresentadas nos Quadros 1 e 2.

*Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da alfafalsidase.*

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Alfafalsidase
<b>Nome comercial</b>	Replagal®
<b>Apresentação</b>	Frasco contendo 3,5 mg (1 mg/mL) de solução injetável de alfafalsidase.
<b>Detentor do registro</b>	Shire Farmacêutica Brasil Ltda.
<b>Fabricante</b>	Cangene bioPharma ou Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG (12)
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry (12).
<b>Indicação proposta</b>	Terapia crônica de reposição enzimática de pacientes acima de sete anos com diagnóstico confirmado de doença de Fabry.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	Alfafalsidase deve ser administrado na dose de 0,2 mg/kg de peso corporal em semanas alternadas, por infusão intravenosa durante 40 minutos (12).
<b>Patente</b>	Patente concedida em 16/7/2019, com vigência até 16/7/2029 (PI 0309665-3).
<b>Contraindicações</b>	Alfafalsidase é contraindicada para menores de 7 anos (10).
<b>Cuidados e Precauções</b>	Frequente ocorrência de reações infusionais em pacientes pediátricos acima de 7 anos, em especial do sexo masculino, apresentando como sintomas mais comuns tremores, cefaleia, náusea, pirexia, calor e fadiga. Nesses casos, a infusão poderá ser temporariamente interrompida (5 a 10 minutos) até que os sintomas cessem e a infusão possa ser reiniciada. Além disso, a pré-medicação oral ou intravenosa com anti-histamínicos e/ou corticosteróides, de 1 a 24 horas antes da infusão, poderá prevenir reações subsequentes nos casos em que o tratamento sintomático for necessário. Também é possível o desenvolvimento de anticorpos anti-alfafalsidase (10).
<b>Eventos adversos</b>	As reações adversas mais comuns observadas em estudos clínicos (ocorrendo em ao menos 10% dos pacientes) foram cefaleia, náusea, fadiga, diarreia, tosse, vômitos, tontura, artralgia, dor nas costas, pirexia, nasofaringite, parestesia, dor abdominal, dispneia, dor nos membros, dor no peito, palpitações, dor, mialgia, hipoestesia, faringite, astenia, calafrios, dor neuropática, erupção cutânea, edema periférico, zumbidos e tremores (10).

*Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da beta-agalsidase.*

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Beta-agalsidase
<b>Nome comercial</b>	Fabrazyme®



<b>Apresentação</b>	35 mg pó liofilizado para solução injetável - frasco-ampola contendo 37 mg de beta-agalsidase, com uma dose extraível de 35 mg após a reconstituição.
<b>Detentor do registro</b>	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
<b>Fabricante</b>	Genzyme Ireland Ltd.
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento de longo prazo da reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry.
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento de longo prazo da reposição enzimática em pacientes acima de 16 anos com diagnóstico confirmado de Doença de Fabry (11).
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	A dose recomendada é de 1,0 mg/kg de peso corporal, administrada a cada 2 semanas como uma infusão intravenosa (IV) (11).
<b>Patente</b>	Pedidos de patente solicitados em 2015 e ainda em análise pelo INPI.
<b>Contraindicações</b>	Pacientes com hipersensibilidade (anafilaxia) à beta-agalsidase ou a qualquer outro componente da fórmula.
<b>Cuidados e Precauções</b>	A maioria dos pacientes desenvolvem anticorpos IgG contra beta-agalsidase, os quais apresentam um risco maior de reações associadas à infusão. As reações à infusão são em geral de intensidade leve a moderada. No caso de reações graves, o tratamento deve ser interrompido. A segurança e a eficácia de beta-agalsidase não foram estabelecidas em pacientes com menos de 16 anos e com mais de 65 anos e sendo assim, não se pode recomendar um regime posológico para esses pacientes. Não são necessárias alterações na dose para pacientes com insuficiência renal. Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática (12).
<b>Eventos adversos</b>	Reações adversas muito comuns (frequência maior que 10%) foram náusea, vômitos, calafrios, piroxia, sensação de frio, cefaleia e parestesia (12).

O demandante da alfafalsidase propõe o preço de R\$ 3.802,22 para a apresentação de 3,5 mg/3,5 mL, condicionada a aquisição exclusiva da alfafalsidase como TRE na DF (13). Desconsiderando a incidência de ICMS, ou seja, com ICMS 0%, o preço unitário da alfafalsidase seria de R\$ 3.117,82. Para a beta-agalsidase, o demandante propõe o preço de R\$ 7.275,86 para a apresentação de 35 mg de pó liofilizado para solução injetável de beta-agalsidase (11). De acordo com Ofício encaminhado pela Sanofi ao Ministério da Saúde em 17 de julho de 2020, “a Sanofi oficializa que manterá o preço por frasco apresentado no dossiê de incorporação de R\$ 7.275,86, independentemente de obter a isenção de ICMS pelo Conselho Nacional de Política Fazendária (CONFAZ)”. Dessa forma, para fins de comparação, considerou-se como base os valores apresentados pelos demandantes com incidência de ICMS 18%, uma vez que ainda não possuem esta isenção.

Alfafalsidase e beta-agalsidase não constam no rol de medicamentos com aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP). Dessa forma, a compra administrativa consideraria o Preço Fábrica (PF). Em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), foram identificadas 12 compras de alfafalsidase e três compras de beta-agalsidase pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (DLOG/MS) no período entre 11/01/2019 e 11/07/2020.

Um comparativo entre os preços propostos pelos demandantes, os custos anuais médios de tratamento, o Preço Fábrica com 18% de ICMS, o PMVG sem ICMS, e os preços praticados nas últimas compras de alfa-galsidase e beta-galsidase inseridas pelo DLOG no BPS está apresentado no Quadro 3.

*Quadro 3. Comparativo entre os preços propostos pelos demandantes, os custos anuais médios dos tratamentos, os preços fábrica e máximo de venda ao governo disponibilizados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e os preços praticados em compras públicas (julho de 2020).*

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação (ICMS 18%)*	Custo anual médio do tratamento (ICMS 18%)**	Preço Fábrica (ICMS 18%)***	PMVG (ICMS 0%)***	Preço praticado em compras públicas****
Frasco contendo 3,5 mg (1 mg/mL) de solução injetável de alfa-galsidase.	R\$ 3.802,22	R\$ 395.430,88	R\$ 6.026,84	R\$ 3.949,16	R\$ 3.517,06
Frasco-ampola contendo 35 mg de pó liofilizado para solução injetável de beta-galsidase.	R\$ 7.275,86	R\$ 378.344,72	R\$ 13.027,24	R\$ 8.536,26	R\$ 8.873,00

\*Preços apresentados pelos demandantes (11,13).

\*\*Considerou-se peso médio de 70kg para o cálculo do número de frascos de cada enzima.

\*\*\*Lista de Preços de Medicamentos - Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo, Secretaria Executiva CMED, 01/07/2020.

\*\*\*\*Preço unitário da última compra incluída pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (DLOG/MS) no Banco de Preços em Saúde. Acesso em 11/07/2020.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A fim de permitir a comparabilidade entre as enzimas demandadas para incorporação, optou-se por apresentar a análise suplementar conduzida pela Secretaria-Executiva da Conitec. A análise baseou-se nos dossiês apresentados pelas duas empresas, mas uniformizou os métodos em análise única. Assim, para a análise da evidência clínica, optou-se por conduzir uma investigação estratificada por faixa etária e por enzima, em atenção à recomendação final emitida pela Conitec em 2018, na qual se apontou a necessidade de elucidar melhor os subgrupos com maior probabilidade de se beneficiar do tratamento (9).

A escolha e importância dos desfechos para cada subgrupo considerou publicações específicas da área (14–16). Para a população de pacientes pediátricos (entre 7 e 18 anos), considerou-se que os sintomas da DF representariam maior impacto para os pacientes, uma vez que não se observa nessa faixa etária comprometimento substancial das funções cardíaca, renal e cerebrovascular, assim como não são observadas interferências de sobrevida. Por outro lado, a apresentação dos sintomas ocorre de forma heterogênea entre os pacientes. Diante disso, considerou-se que o conjunto de sintomas que podem se apresentar nessa faixa etária representam importante impacto em qualidade de vida. Dessa forma, elegeu-se como o desfecho mais importante a ser esperado do tratamento a melhora significativa e clinicamente relevante em qualidade de vida.

Adicionalmente, aponta-se que a dor, quando presente, representa um dos mais importantes preditores de menor qualidade de vida. Assim, dor foi considerada como desfecho importante para a população pediátrica, também de

forma isolada. A diminuição da sudorese também foi considerada importante para essa faixa etária por representar menor tolerância às variações de temperatura e à prática de atividades físicas, impactando nas relações sociais e atividades da vida diária dos pacientes pediátricos. A concentração plasmática de Gb3 é um marcador sempre presente nas avaliações de resposta à TRE e por isso também foi incluída como desfecho de interesse. Entretanto, é importante considerar que ela representa apenas atividade da enzima, sem correlação direta com sua eficácia (14).

A escolha dos desfechos de interesse para a população de pacientes adultos com DF considerou o importante impacto em morbidade e mortalidade observadas nessa faixa etária. Assim, impactos em sobrevida e qualidade de vida foram considerados críticos para a tomada de decisão. Adicionalmente, as principais causas do comprometimento de qualidade de vida e sobrevida foram consideradas como desfechos importantes e incluídas para avaliação de forma isolada: dor, alterações nas funções renais (proteinúria ou taxa de filtração glomerular) e cardíacas (índice de massa ventricular esquerda, hipertrofia ventricular esquerda, arritmias, angina, infarto do miocárdio) e eventos cerebrovasculares (AVC). A concentração plasmática de Gb3 foi incluída como desfecho substituto de atividade enzimática.

Para todos os pacientes, os desfechos de segurança considerados mais importantes foram óbito e eventos adversos graves.

Os estudos considerados para inclusão foram revisão sistemática com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados, estudos de intervenção não randomizados e estudos de coorte que tenham incluído grupo controle adequado. As perguntas de pesquisa estruturadas em formato PICO estão apresentadas nas Tabelas 1 e 2.

*Tabela 1. Pergunta estruturada em formato PICO para avaliação das evidências clínicas de eficácia e segurança da alfafalsidase para o tratamento de pacientes com doença de Fabry.*

<b>População</b>	1) Pacientes <u>pediátricos</u> (entre 7 e 18 anos) com diagnóstico confirmado de doença de Fabry. 2) Pacientes <u>adultos</u> (acima de 18 anos) com diagnóstico confirmado de doença de Fabry.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Alfafalsidase (Replagal®)
<b>Comparação</b>	Sem restrição
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	<u>Eficácia para pacientes pediátricos:</u>
	1) Qualidade de vida; 2) Dor; 3) Anidrose ou hipoidrose; 4) Concentração plasmática de Gb3
	<u>Eficácia para pacientes adultos:</u>
	1) Sobrevida e qualidade de vida; 2) Dor; 3) Função renal (proteinúria ou taxa de filtração glomerular); 3) Doenças cardíacas (hipertrofia ventricular esquerda, arritmia, IAM); 3) Doenças cerebrovasculares (AVC); 4) Concentração plasmática de Gb3
	<u>Segurança:</u>
	1) Óbito; 2) Eventos adversos graves;

<b>Tipo de estudo</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Revisão sistemática com ou sem meta-análise;</li> <li>2) Ensaios clínicos randomizados;</li> <li>3) Estudos de intervenção não randomizados com grupo controle; e</li> <li>4) Estudos de coorte com grupo controle.</li> </ol>
-----------------------	--

**Pergunta 1:** O uso da alfafalsidase (Replagal®) é eficaz e seguro em pacientes pediátricos (entre 7 e 18 anos) com diagnóstico confirmado de doença de Fabry?

**Pergunta 2:** O uso da alfafalsidase (Replagal®) é eficaz e seguro em pacientes adultos com diagnóstico confirmado de doença de Fabry?

*Tabela 2. Pergunta estruturada em formato PICO para avaliação das evidências clínicas de eficácia e segurança da beta-agalsidase para o tratamento de pacientes com Doença de Fabry.*

<b>População</b>	Pacientes <u>com idade acima de 16 anos</u> com diagnóstico confirmado de doença de Fabry.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Beta-agalsidase (Fabrazyme®)
<b>Comparação</b>	Sem restrição
	<u>Eficácia</u>
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Sobrevida e qualidade de vida;</li> <li>2) Dor;</li> <li>3) Função renal (proteinúria ou taxa de filtração glomerular);</li> <li>4) Doenças cardíacas (hipertrofia ventricular esquerda, arritmia, IAM);</li> <li>5) Doenças cerebrovasculares (AVC);</li> <li>6) Concentração plasmática de Gb3</li> </ol>
	<u>Segurança:</u>
<b>Tipo de estudo</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Óbito;</li> <li>2) Eventos adversos graves;</li> </ol>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Revisão sistemática com ou sem meta-análise;</li> <li>2) Ensaios clínicos randomizados;</li> <li>3) Estudos de intervenção não randomizados com grupo controle; e</li> <li>4) Estudos de coorte com grupo controle.</li> </ol>

**Pergunta 3:** O uso da beta-agalsidase é eficaz e seguro em pacientes com idade acima de 16 anos com diagnóstico confirmado de doença de Fabry?

Com base nas perguntas PICO, foi conduzida busca na literatura científica em julho de 2020 nas bases *MEDLINE* via *Pubmed*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* e *The Cochrane Library*. Descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados na construção de estratégias de buscas para cada base de dados especificamente e estão reproduzidas no Anexo 1.

A seleção dos estudos foi conduzida por um revisor, utilizando o software Rayyan® (17). Foram identificadas 2.717 referências, das quais 412 foram excluídas como duplicadas. As 2.305 referências remanescentes tiveram título e resumo triados de acordo com a concordância aos critérios apresentados na pergunta PICO e aos critérios de elegibilidade

previamente estabelecidos. Foram excluídos estudos sobre rastreamento, migração de tratamento entre as enzimas alfa e beta-agalsidase, estudo de caso, relato de caso e publicações na forma de resumos de congressos. Noventa e nove (99) referências passaram para a fase de leitura do texto completo. As revisões sistemáticas de Spada (2019)(18), Arends (2015)(7), Sheng (2019)(19), El Dib (2016)(20), El Dib (2017)(21) e Germain (2019)(22) foram utilizadas para a identificação de estudos primários. Os estudos apresentados pelos demandantes também foram avaliados diante dos mesmos critérios de elegibilidade.

Ao final, foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados. Os estudos de Schiffmann (2001) (23) e Hughes (2008) (24) avaliaram a utilização da alfa-galsidase em pacientes adultos do sexo masculino com doença de Fabry ao longo de 6 meses de acompanhamento. Os estudos de Eng (2001) (25) e Banizakemi (2007) (26) avaliaram a beta-agalsidase em pacientes com doença de Fabry, com idade superior a 16 anos. Não foram identificados estudos observacionais que tenham avaliado a efetividade da alfa-galsidase ou beta-agalsidase e incluído grupo controle adequado. O fluxograma de seleção das evidências está apresentado na Figura 1 e as características dos estudos incluídos estão apresentadas no Anexo 2.



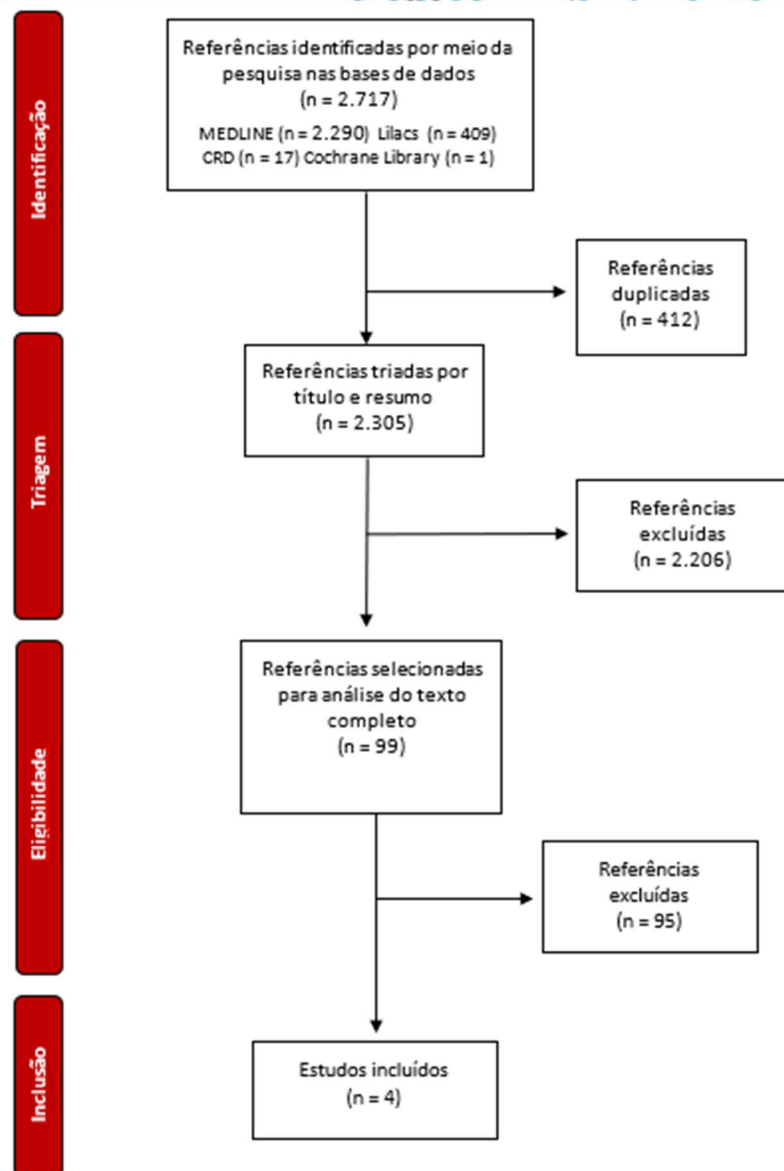


Figura 1. Fluxograma de seleção das evidências científicas sobre eficácia e segurança da alfafalsidase ou beta-agalsidase para o tratamento de pacientes com doença de Fabry a partir de busca em base de dados em julho de 2020. Elaboração própria.

## 6.1 Alfagalsidase

Após busca nas bases de dados, não foram localizados estudos com pacientes pediátricos com DF, tratados com alfafalsidase<sup>2</sup>, em que tenham incluído algum grupo controle. Também não foram identificados estudos com pacientes adultos do sexo feminino, tratados com alfafalsidase, com grupo controle.

Para a população de pacientes adultos com doença de Fabry tratados com alfafalsidase, foram identificados dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo e inclusão apenas de pacientes do sexo masculino e

<sup>2</sup> O pedido de incorporação da beta-agalsidase foi restrito a pacientes adultos.

fenótipo clássico da doença de Fabry (23,24). Em conjunto, os dois estudos incluíram 41 pacientes (21 no grupo que recebeu alfafalsidase e 20 no grupo placebo) e tiveram acompanhamento por 6 meses. Devido ao baixo número de pacientes incluídos no conjunto de estudos, a evidência foi classificada como moderada devido a imprecisão dos resultados. O perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento com alfafalsidase para pacientes adultos, do sexo masculino e fenótipo clássico da doença de Fabry, comparado a placebo, está apresentado na Tabela 3.

Nenhum dos estudos avaliou os desfechos de sobrevida ou qualidade de vida. O desfecho de dor foi avaliado no estudo de Schiffmann (2001)(23) por meio do instrumento *Brief Pain Inventory*, no qual se observou redução significativa nos itens de “pior dor possível”, nível geral de dor e interferência na qualidade de vida no grupo intervenção. Não foi observada alteração nesses itens no grupo placebo (evidência com certeza moderada devido a imprecisão). Em relação à função renal, houve aumento significativo da filtração glomerular no grupo intervenção do estudo de Hughes (2008)(24) (ainda que permanecendo dentro da faixa de normalidade), e não houve alteração relacionada à proteinúria nos grupos do estudo de Schiffmann (2001)(23) (evidência com certeza moderada devido a imprecisão). Em relação à função cardíaca, houve decréscimo da massa ventricular esquerda de  $12\text{g}/\text{m}^2$  no grupo intervenção e aumento no grupo controle de  $6,4\text{g}/\text{m}^2$  ( $p=0,02$ ), após 6 meses, no estudo de Hughes (2008) (24) (evidência com certeza moderada devido a imprecisão). Nos dois estudos houve redução significativa da concentração plasmática de Gb3 (evidência com certeza moderada devido a imprecisão).

Para os desfechos de segurança, apresentados na Tabela 5, não foi observado óbito durante o período de acompanhamento dos dois estudos. Para eventos adversos graves, foi relatado apenas o desenvolvimento de falência renal em um paciente que recebeu placebo, sem outros eventos adversos graves relatados. Os desfechos de segurança foram classificados com certeza moderada da evidência devido à imprecisão.

Em resumo, observou-se melhora apenas nos desfechos de dor e massa ventricular esquerda após 6 meses de tratamento com alfafalsidase em pacientes do sexo masculino e fenótipo clássico da DF. Esses resultados apresentam como limitações o baixo número de pacientes incluídos ( $n=41$ ), o curto tempo de acompanhamento (6 meses) e a ausência de desfechos importantes e relatados pelos pacientes.

## 6.2 Beta-agalsidase

Para a população de pacientes com idade superior a 16 anos com doença de Fabry tratados com beta-agalsidase, foram identificados dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo e inclusão de pacientes de ambos os sexos, embora com maior frequência de pacientes do sexo masculino (25,26). Em conjunto, os dois estudos incluíram 140 pacientes, sendo 12 do sexo feminino. Oitenta pacientes receberam beta-agalsidase  $1\text{mg}/\text{kg}$  intravenosa a cada duas semanas e 60 pacientes receberam placebo. O estudo de Eng (2001) (25) incluiu apenas pacientes com fenótipo clássico da DF e teve acompanhamento de 20 semanas. Não foram relatadas informações sobre o processo de randomização e a manutenção do sigilo da alocação no estudo de Eng (2001) (25). Entretanto, foram fornecidos

documentos durante a consulta pública deste relatório que apontam que esses processos foram conduzidos de forma adequada. O estudo de Banikazemi (2007) (26) não forneceu informações sobre o fenótipo dos pacientes incluídos e o acompanhamento ocorreu por até 35 meses. O perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento com beta-agalsidase para pacientes com doença de Fabry com idade superior a 16 anos, comparado a placebo, está apresentado na Tabela 4.

O desfecho de sobrevida não foi mensurado pelos estudos incluídos. A qualidade de vida foi mensurada no estudo de Eng (2001) (25) por meio do instrumento SF-36. O SF-36 é um instrumento genérico para avaliação da qualidade de vida que contém 36 itens de avaliação de aspectos sobre: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental (27). Após 20 semanas de acompanhamento, os autores relataram que o grupo que recebeu beta-agalsidase apresentou melhora significativa nos componentes físico e emocional, enquanto os pacientes do grupo placebo tiveram melhora significativa nos componentes físico e dor. O instrumento original apresenta um escore de 0 a 100, com valores maiores representando melhor estado de saúde. Entretanto, a publicação de Eng (2001) (25) não apresentou os resultados na forma de escore único. Entende-se, a partir do exposto, que não foi identificada diferença entre os grupos (evidência com certeza moderada devido a imprecisão).

O desfecho de dor foi mensurado em ambos os estudos, por meio de instrumentos diferentes: *McGill Pain Questionnaire* e *Brief Pain Inventory*. O instrumento *McGill Pain Questionnaire* avalia, além da intensidade, as qualidades sensoriais, afetivas e avaliativas da dor (27). O *Brief Pain Inventory* avalia, adicionalmente, a interferência da dor na funcionalidade dos pacientes (28). Nos dois estudos não foi identificada diferença entre os grupos, em 20 semanas ou 24 meses de acompanhamento.

Na avaliação da função renal, Eng e colaboradores (2001) (25) não identificaram diferença na filtração glomerular após 20 semanas de acompanhamento (evidência com certeza moderada devido a imprecisão). Deve-se ressaltar que esse era um desfecho secundário no estudo, ou seja, seu tamanho de amostra pode não ter sido suficiente para identificar diferenças nesse desfecho. Assim, o resultado da ausência de efeito é considerado inconclusivo. Com 35 meses de acompanhamento, e considerando os resultados obtidos na análise por intenção de tratar, Banikazemi (2007) (26) também indicaram que não houve alteração no nível médio de creatinina sérica, filtração glomerular e proteinúria entre a avaliação inicial e a final nos dois grupos de tratamento (evidência com certeza moderada devido a imprecisão). De forma semelhante, não foi identificada diferença entre os grupos para a ocorrência de desfechos cardíacos, como arritmia, angina e infarto do miocárdio, e cerebrovasculares, como AVC e ataque isquêmico transitório (evidência com certeza moderada devido a imprecisão). Considerando o desfecho composto por eventos renais, cardíacos e cerebrovasculares maiores, o resultado na análise por intenção de tratar não encontrou diferença entre os grupos (HR 0,47; IC95% 0,21 – 1,0; p=0,06). Na análise por protocolo, que inclui apenas pacientes com adesão total ao protocolo do estudo, foi identificado menor risco de eventos maiores no grupo que recebeu beta-agalsidase, comparado ao grupo placebo, ao longo de 35 meses de acompanhamento (HR 0,39; IC95% 0,16 – 0,93; p=0,034).

Também foi identificada diferença entre os grupos para a concentração plasmática de Gb3, com diminuição significativa no grupo que recebeu alfa-galactosidase, após 20 semanas de acompanhamento (evidência com certeza moderada devido a imprecisão).

Os desfechos de segurança foram avaliados para a beta-galactosidase ao longo de 35 meses de acompanhamento, sem diferença entre os grupos para ocorrência de óbitos (OR 1,22; IC 95% 0,10 – 14,09) e eventos adversos graves (OR 1,14; IC 95% 0,44 – 2,95) (evidência com certeza moderada devido a imprecisão).

Em resumo, não foi identificado benefício em desfechos importantes e relatados pelos pacientes com DF e idade superior a 16 anos com o uso da beta-galactosidase, comparado a placebo, por até 35 meses de acompanhamento em análises por intenção de tratar.

Tabela 3. Perfil de evidências sobre eficácia do tratamento com alfafalsidase para pacientes adultos com doença de Fabry, comparado a placebo, a partir da metodologia GRADE. Elaboração própria, a partir de Schiffmann (2001) (23) e Hughes (2008) (24).

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alfafalsidase	Placebo			
<b>Sobrevida - não mensurado</b>											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
<b>Qualidade de vida - não mensurado</b>											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
<b>Dor (seguimento: 6 meses; avaliado com: <i>Brief Pain Inventory</i>)</b>											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	14	12	<b>Redução significativa da média de dor no grupo que recebeu alfafalsidase (p=0,02).</b>	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Função renal (seguimento: 6 meses; avaliado com: filtração glomerular)</b>											
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	21	20	Melhora significativa na filtração glomerular no grupo que recebeu alfafalsidase (p<0,05), mantendo-se nos limites de normalidade prévios.	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Função cardíaca (avaliado com: massa ventricular esquerda)</b>											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	7	8	<b>Aumento médio do índice de massa ventricular esquerda para o grupo placebo de 12g/m<sup>2</sup> em comparação com uma diminuição no grupo tratado de 6,4g/m<sup>2</sup> (p=0,02).</b>	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Doenças cerebrovasculares - não mensurados</b>											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
<b>Concentração plasmática de Gb3 (seguimento: 6 meses)</b>											
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	21	20	<b>Pacientes que receberam alfafalsidase apresentaram maior redução na concentração plasmática de Gb3 (p&lt;0,005).</b>	⊕⊕⊕○ MODERADA	POUCO IMPORTANTE

**Explicações**

a- Número limitado de pacientes incluídos; b - Resultado inconclusivo; número limitado de pacientes incluídos.



Tabela 4. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento com beta-agalsidase para pacientes com doença de Fabry com idade superior a 16 anos, comparado a placebo, a partir da metodologia GRADE. Elaboração própria, a partir de Banikazemi (2007) (26) e Eng (2001) (25).

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Beta-agalsidase	Placebo			
<b>Sobrevida - não mensurado</b>											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
<b>Qualidade de vida (seguimento: 20 semanas; avaliado com: SF-36)</b>											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	29	29	Pacientes do grupo beta-agalsidase tiveram melhora significativa nos componentes físico e emocional, enquanto os pacientes do grupo placebo tiveram melhora significativa nos componentes físico e dor.	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
<b>Dor (seguimento: 20 semanas; avaliado com: McGill Pain Questionnaire)</b>											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	29	29	Não foi relatada diferença significativa entre os grupos ( $p>0,05$ ).	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Dor (seguimento: 24 meses; avaliado com: Brief Pain Inventory)</b>											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	17	7	Diferença entre médias de 1,7 (IC 95% -1,23 – 4,63)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Função renal (seguimento: 20 semanas; avaliado com: filtração glomerular)</b>											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	29	29	Não foi identificada diferença entre os grupos ( $p=0,19$ ).	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Função renal (seguimento: 35 meses)</b>											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	51	31	Não houve alteração no nível médio de creatinina sérica, filtração glomerular e proteinúria entre a avaliação inicial e a final nos dois grupos de tratamento.	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

Doenças cardíacas (seguimento: 35 meses; avaliado com: arritmia, angina, infarto do miocárdio)

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Beta-agalsidase	Placebo			
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	51	31	HR 0,42 (IC 95% 0,058 - 2,7); p=0,42	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

**Doenças cerebrovasculares (avaliado com: AVC; ataque isquêmico transitório)**

1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	51	31	Nenhum evento no grupo beta-agalsidase; 2 eventos no grupo placebo (p=0,14).	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	----------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	----	----	--	------------------	------------

**Concentração plasmática de Gb3 (seguimento: 20 semanas)**

1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	29	29	<b>Redução significativa no grupo que recebeu beta-agalsidase (p&lt;0,001).</b>	⊕⊕⊕○ MODERADA	POUCO IMPORTANTE
---	----------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	----	----	---	------------------	------------------

**Explicações**

- Não foram fornecidas informações detalhadas para a mensuração da precisão do resultado e número limitado de pacientes incluídos.
- Resultado não conclusivo e número limitado de pacientes incluídos.
- Número limitado de pacientes incluídos.

Tabela 5. Perfil de evidências sobre a segurança do tratamento com alfafalsidase para pacientes adultos com doença de Fabry, comparado a placebo, a partir da metodologia GRADE. Elaboração própria a partir de Schiffmann (2001) (23) e Hughes (2008) (24).

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alfafalsidase	Placebo			
<b>Óbito (seguimento: 6 meses)</b>											
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	21	20	Não foram relatados óbitos durante o período de acompanhamento dos estudos.	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
<b>Eventos adversos graves (seguimento: 6 meses)</b>											
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	21	20	1 paciente no grupo placebo desenvolveu falência renal. Não foram relatados outros eventos adversos graves.	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

**Explicações**

a. Resultado não conclusivo, admitindo tanto aumento do risco quanto diminuição. Número limitado de pacientes incluídos.

Tabela 6. Perfil de evidências sobre a segurança do tratamento com beta-agalsidase para pacientes com doença de Fabry com idade superior a 16 anos, comparado a placebo, a partir da metodologia GRADE. Elaboração própria a partir de Banikazemi (2007) (26).

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Beta-agalsidase	Placebo			
<b>Óbito (seguimento: 35 meses)</b>											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	2/51 (3,9%)	1/31 (3,2%)	<b>OR 1,22</b> <b>(IC 95% 0,10 – 14,09)</b>	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
<b>Eventos adversos graves (seguimento: 35 meses)</b>											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	18/51 (35,3%)	10/31 (32,2%)	<b>OR 1,14</b> <b>(IC 95% 0,44 – 2,95)</b>	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

**Explicações**

a. Resultado não conclusivo, admitindo tanto aumento do risco quanto diminuição. Número limitado de pacientes incluídos.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

O demandante Shire Farmacêutica Brasil Ltda apresentou uma análise de custo-efetividade do uso da alfafalsidase para o tratamento de pacientes com o fenótipo clássico da doença de Fabry, comparado ao tratamento de suporte, sob a perspectiva do gestor federal do Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS). Foram apresentados os desfechos de custo por anos de vida ajustados à qualidade (QALY) e do custo por anos de vida salvos. O estudo apresentado foi avaliado com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (29). As características do estudo estão apresentadas no Quadro 4.

*Quadro 4. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante Shire Farmacêutica Brasil Ltda para avaliar a custo-efetividade da alfafalsidase para o SUS.*

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade/custo-utilidade	Adequado
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Alfafalsidase X tratamento de suporte	Adequado
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes com doença de Fabry	Não especifica se inclui pacientes pediátricos e mulheres
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida salvos e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).	Adequado
5. Horizonte temporal	90 anos ( <i>lifetime</i> )	Adequado
6. Taxa de desconto	5%, para custos e consequências em saúde	Adequado
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado
8. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não especificado	Inadequado. Assume valores obtidos em estudo internacional
9. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Valores de ressarcimento do gestor federal do SUS	Adequado
10. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real brasileiro	Adequado
11. Método de modelagem	Markov, coorte hipotética	Adequado
12. Pressupostos do modelo	Assumiram-se as mesmas probabilidades de transição de estudo internacional	Inadequado. Não reflete a realidade do SUS
13. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade probabilística	Apresenta limitações importantes

O demandante apresentou avaliação econômica baseada no estudo de Connock e colaboradores (2006)(30), um modelo de Markov de acompanhamento de uma coorte hipotética de 1.000 pacientes com DF adultos, do sexo masculino, do nascimento até a morte, conduzido no contexto do Reino Unido. Nessa coorte, de comparação entre TRE e tratamento de suporte, os pacientes apresentam riscos diferentes, e independentes entre si, ao longo da vida para o desenvolvimento dos seguintes eventos: insuficiência renal, sintomas cardíacos, sintomas cerebrovasculares, dor neuropática, angioqueratoma, hipertensão e hiperlipidemia (30).

As probabilidades anuais de transição entre os estados de saúde incluídas no modelo apresentado pelo demandante, assim como os valores de utilidade utilizados para a mensuração dos QALYs, foram os mesmos utilizados no estudo original de Connock e colaboradores (2006)(30). A título de exemplo, o estudo original considerou que dos pacientes com doença renal em estágio final, 43% seriam transplantados e 57% permaneceriam em diálise. Entre os transplantados, 5% perderiam o enxerto. Em rápida busca sobre essas informações para o contexto brasileiro, identificaram-se estudos conduzidos em Minas Gerais, em que dos pacientes em fila de espera para transplante renal, 22,7% foram transplantados, 15,6% foram a óbito, 15,4% foram desligados e 46,2% permaneciam na fila de espera (31). Dos pacientes transplantados, 28% perderam o enxerto em até 10 anos após o transplante (32). Esses exemplos apontam a necessidade de customizar modelos internacionais com parâmetros locais durante a condução de estudos de avaliação econômica.

Para a estimativa de custos, o demandante considerou os custos médicos diretos, na perspectiva do pagador federal do SUS. O demandante estimou que o acompanhamento padrão de pacientes com DF teria o custo anual de R\$ 1.202,29. Compõem esse custo: 19 consultas em especialidades médicas, exames bioquímicos e parasitológicos completos 4 vezes ao ano, exames cardíacos 2 vezes ao ano, exames de função renal, ressonância magnética cerebral e biópsias anuais. Os demais custos incluídos no modelo estão apresentados na Figura 2, reproduzida do dossiê do demandante.



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

Figura 2. Custos médicos diretos da doença de Fabry, estimados pelo demandante, para o cálculo do custo-efetividade do tratamento com alfafalsidase. Reproduzido a partir de Shire Farmacêutica Brasil Ltda (13).

Os custos do tratamento com alfafalsidase, considerando apenas os custos de aquisição do medicamento, foram estimados em **R\$395.430,88 por paciente ao ano**. O cálculo considerou o peso médio de 70kg, que necessitaria de 4 frascos de alfafalsidase 3,5mg/3,5ml para a dose de 0,2mg/kg. Com a administração em semanas alternadas, seriam necessários 104 frascos ao ano, ao custo unitário de R\$3.802,22 (ICMS 18%).

Os resultados da análise de custo-efetividade apresentados pelo demandante estão reproduzidos na Figura 3. O demandante estimou um custo incremental com o tratamento de R\$ 5.684.051, com benefícios adicionais de 15,68 anos de vida ganhos e 14,74 QALYs. Os resultados em termos de razão de custo-efetividade incremental foram de R\$ 362.548 por ano de vida ganho e R\$ 385.689 por QALY.

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

Figura 3. Resultados da análise de custo-efetividade do tratamento da Doença de Fabry com alfafalsidase, apresentados pelo demandante. Reproduzido a partir de Shire Farmacêutica Brasil Ltda(13).

O demandante afirma ter conduzido análise de sensibilidade probabilística com a variação de todos os parâmetros alvo de incerteza do modelo em mil simulações aleatórias de Monte Carlo. Distribuição gama foi utilizada para o parâmetro de custos e distribuição beta para probabilidades e utilidades. De acordo com o apresentado pelo demandante, o custo incremental com o tratamento permaneceria na faixa entre R\$ 5,5 e R\$5,7 milhões, com ganhos de efetividade entre 10 e 16 QALYs.

O demandante aponta como limitações do estudo apresentado: 1) ausência de dados de longo prazo que cubram todo o horizonte temporal da análise; 2) ausência de dados robustos de qualidade de vida em pacientes brasileiros; e 3) pressuposto de independência entre as probabilidades dos eventos em saúde. Aponta, entretanto, que o resultado da análise de sensibilidade probabilística indica robustez dos resultados. Além dessas limitações, e de outras já apontadas nessa seção, ressalta-se que:

1) os parâmetros de efetividade do tratamento incluídos no modelo de Connock e colaboradores (2006)(30) e reproduzidos pelo demandante consideram o efeito da TRE com alfa ou beta-agalsidade, obtidos até a data de realização do estudo (2006). Após essa data, importantes publicações, incluindo ECR e revisões sistemáticas de estudos randomizados e não randomizados, conduzidos de forma isolada para a enzima alfafalsidase, devem ser consideradas para a construção dos parâmetros do modelo.

2) As probabilidades de desenvolvimento dos eventos em saúde (como DRC, HVE e AVC), assim como a frequência de acesso a ações e serviços de saúde (como transplante, consultas com especialistas e exames diagnósticos e de acompanhamento) devem considerar o contexto brasileiro atual.

3) Por fim, a análise de sensibilidade conduzida reproduz essas mesmas limitações, e, portanto, não indicam robustez do modelo ou aumentam a confiança nos resultados.

Dessa forma, conclui-se que a avaliação econômica apresentada pelo demandante da alfafalsidase não oferece subsídios para avaliar a eficiência do tratamento da DF com alfafalsidase, a fim de informar a recomendação de incorporação por esse critério.

O demandante Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. apresentou uma análise de custo-efetividade do uso da beta-agalsidase para o tratamento de pacientes com o fenótipo clássico da doença de Fabry, comparado ao tratamento de suporte, sob a perspectiva do sistema de saúde público do Brasil (SUS – Ministério da Saúde). Foram apresentados os desfechos de custo por anos de vida ajustados à qualidade (QALY). O estudo apresentado foi avaliado com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (29). As características do estudo estão apresentadas no Quadro 5.

*Quadro 5. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante Sanofi Medley Farmacêutica Ltda para avaliar a custo-efetividade da beta-agalsidase para o SUS.*

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Beta-agalsidase 1mg/kg a cada duas semanas adicionada aos cuidados usuais comparado aos cuidados usuais sozinhos	Adequado
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos com doença de Fabry	Adequado
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade.	Adequado
5. Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (70 anos)	Adequado
6. Taxa de desconto	5%, para custos e consequências em saúde. Variações da taxa de desconto foram exploradas na análise de sensibilidade.	Adequado
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado
8. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	EQ-5D a partir de pacientes europeus, comparando valores antes e após o tratamento com alfafalsidase	Inadequado para população, intervenção e comparador.
9. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Utilização de recursos a partir do estudo original. Custos obtidos a partir de fontes do SUS.	A estimativa de utilização dos recursos pode estar superestimada
10. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real brasileiro	Adequado
11. Método de modelagem	Markov	Adequado
12. Pressupostos do modelo	Assumiram-se as mesmas probabilidades de transição de estudo internacional; incluída correção de meio ciclo	Pode não refletir o contexto brasileiro
13. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade univariada.	Não foi incluído o custo da intervenção.

A avaliação econômica apresentada pelo demandante da beta-agalsidase foi adaptada a partir do estudo de Rombach e colaboradores (2013) (33), elaborado inicialmente para o contexto da Holanda para avaliar a custo-utilidade do tratamento com terapia de reposição enzimática (sem diferenciação entre alfafalsidase e beta-agalsidase). O estudo foi apresentado por meio do software TreeAge, baseado em um modelo de Markov com 11 estados transicionais representando sintomas e complicações da Doença de Fabry. O caso base foi baseado nos resultados apresentados por Malbouisson e colaboradores (2020) (34) na forma de resumo de congresso sobre o perfil de pacientes com doença de Fabry incluídos no registro mantido pela Sanofi (Genzyme). De acordo com as informações apresentadas no resumo, em novembro de 2019 havia 294 pacientes brasileiros no *Fabry Registry*, sendo 62% de mulheres, 46% com fenótipo clássico da DF, com idade média ao diagnóstico de 33,5 anos (desvio padrão de 17,23) (34). O peso médio observado foi de 65kg (DP 14,63) para homens e 66,9kg (DP 17,62) para mulheres (34). Como comparação, a publicação de Martins e



colaboradores (2013) (8), sobre o perfil demográfico dos pacientes brasileiros incluídos no mesmo registro, identificou 126 pacientes brasileiros com DF sem tratamento com terapias de reposição enzimática, sendo 51% de mulheres, idade média ao diagnóstico de 31,5 anos (DP 14,11) para homens e 30,5 anos (DP 15,8) para mulheres.

O demandante assumiu que 1/3 dos pacientes iniciariam o tratamento em cada um dos seguintes estágios: (a) assintomático, (b) acroparestesia e (c) outros sintomas, sendo realizada essa assunção para captar a diversidade de pacientes nos estágios iniciais da doença, apesar de não haver dados robustos para definição do cenário. O demandante comparou a beta-agalsidase na dose de 1mg/kg a cada duas semanas (2 ampolas de 35mg a cada 2 semanas; 26 ampolas em um ano) adicionada aos cuidados usuais da doença (acompanhamento clínico e uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina I-ECA) aos cuidados usuais sozinhos. Os 11 estados de saúde incluídos no modelo são:

1. Assintomático (sem hipertrofia do ventrículo esquerdo - HVE, doença renal, lesões de substância branca ou complicações);
2. Acroparestesia (dor neuropática em extremidades);
3. Sintomático (sinais e/ou sintomas clínicos de HVE, doença renal crônica - DRC - estágios I-IV, ou lesões de substância branca);
4. Doença renal em estágio terminal (DRC estágio V, diálise ou transplante renal);
5. Complicações cardíacas (fibrilação atrial, outros distúrbios de ritmo necessitando hospitalização, implantação de marcapasso ou cardioversor desfibrilador implantável - CDI, congestão cardíaca com necessidade de hospitalização, infarto do miocárdio - IM, intervenção coronária percutânea ou ponte aorto-coronária);
6. Acidente cerebrovascular (AVC, diagnosticado por neurologista);
7. Doença renal em estágio terminal e complicações cardíacas;
8. Doença renal em estágio terminal e acidente cerebrovascular;
9. Complicações cardíacas e acidente cerebrovascular;
10. Doença renal em estágio terminal, complicações cardíacas e acidente cerebrovascular;
11. Morte.

As transições no modelo ocorrem a partir do estado assintomático ou com acroparestesias para o estado sintomático; do estado sintomático para um estado com uma complicação; do estado com uma complicação para um estado com duas complicações; e do estado com duas complicações para um estado com três complicações. Pacientes com doença renal em estágio terminal podem retornar ao estágio sintomático após transplante renal. Em todos os estados, os pacientes podem ir a óbito. A duração de cada ciclo do modelo foi de um ano (11). A estrutura do modelo está reproduzida na Figura 4.

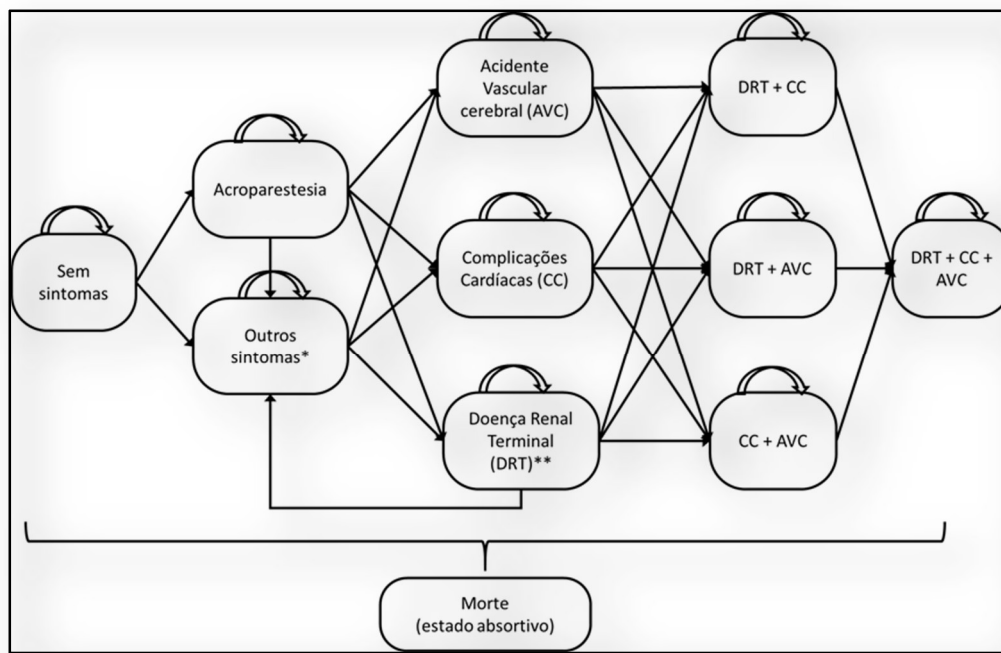


Figura 4. Estrutura do modelo de Markov utilizado pela Sanofi Medley Farmacêutica Ltda para avaliar a custo-efetividade da beta-agalsidase para o SUS. Reproduzido a partir de Sanofi Medley Farmacêutica Ltda (11).

O demandante incluiu no modelo os mesmos parâmetros para efetividade, história natural da doença, utilidade e uso de recursos do modelo original. Esses parâmetros foram baseados em dados primários de uma coorte conduzida na Holanda. As probabilidades de transição entre os estados de saúde foram estimadas para a população em TRE e história natural, separados por sexo. Foram adicionados dados da literatura para ganho de utilidade em relação a redução de sintomas com TRE e dados nacionais para os parâmetros de custos (11). Nesta avaliação econômica a probabilidade de transplante renal foi ajustada para o contexto nacional.

A coorte holandesa utilizada como base para a definição dos parâmetros do modelo acompanhou todos os pacientes com diagnóstico de DF atendidos entre 1999 e 2010 pelo centro nacional de referência para doença de Fabry da Holanda, de forma prospectiva e retrospectiva, a partir dos prontuários dos pacientes (35). Os pacientes acompanhados apresentavam em sua quase totalidade o fenótipo clássico da doença. A TRE utilizada pelos pacientes (n=75, dos quais 57 adultos) poderia ser alifagalsidase 0,2mg/kg, beta-agalsidase 0,2mg/kg ou beta-agalsidase 1mg/kg, por pelo menos 6 meses, com resultados combinados numa estimativa única. O grupo controle (n=42) consistia em pacientes com indicação para TRE que desenvolveram complicações antes do início do tratamento. Os autores da publicação da coorte apontam que o grupo controle apresentava maior frequência de pacientes com fenótipo não clássico da doença e o grupo em TRE apresentava maior frequência de pacientes com proteinúria. A coorte observou que o tempo até a primeira ou segunda complicações não foi diferente entre os grupos em TRE ou controle (p=0,69), mesmo excluindo pacientes com fenótipo não clássico (p=0,28 para primeira complicação e p=0,72 para segunda complicação). Por outro lado, a chance de desenvolver uma primeira complicação apresentou aumento com a idade (OR 1,05; IC 95% 1,0 – 1,1 por



ano) e diminuição com a duração do tratamento (OR 0,81; IC 95% 0,68 – 0,96 por ano). Os autores concluem que “os resultados de longo prazo com TRE têm efetividade limitada” (35).

Os ganhos de utilidade em relação a redução dos sintomas com TRE foram extraídos da publicação de Hoffmann e colaboradores (2005) (36). Esse estudo utilizou dados do *Fabry Outcome Survey*, um registro europeu de acompanhamento de pacientes com DF mantido pela Shire Farmaceutica, produtora da alfagalsidase. O estudo reuniu informações de 59 pacientes (20 mulheres) antes do tratamento com alfagalsidase 0,2mg/kg a cada duas semanas e após 1 ano de acompanhamento; e de 28 pacientes (4 mulheres) com informações de antes do tratamento e após 1 ano e 2 anos de tratamento, também com alfagalsidase. A qualidade de vida foi mensurada por meio do instrumento EQ-5D, que cobre cinco dimensões: mobilidade, dor/desconforto, cuidado pessoal, ansiedade/depressão, e atividades diárias. O ganho em utilidade comparando antes e depois do tratamento, para esta população, foi de 0,08 pontos de utilidade, que foi atribuído pelo demandante aos pacientes com acroparestesia, outros sintomas ou complicações.

Em relação ao uso de recursos, o demandante considerou, além da intervenção e custo de infusão, uso de I-ECA, consultas médicas especializadas, consultas de fisioterapia, diárias de internação, diárias em UTI, custo anual de diálise, custo do AVC, cuidados de fim de vida e transplante. A quantidade de utilização desses recursos foi extraída da publicação original, com quantidades crescentes de acordo com as complicações, entre assintomático e múltiplas complicações. Os custos associados a cada um dos recursos foram extraídos dos valores de ressarcimento do SUS, SIH/SUS e BPS.

Para a intervenção, o demandante considerou o preço proposto de R\$ 7.275,86 (ICMS 18%), por cada ampola de beta-agalsidase. O custo anual do tratamento, composto por duas ampolas por infusão (26 infusões ao ano) e o procedimento de infusão, apresentou valor de R\$ 378.361,06.

Como resultados, o demandante estimou um ganho de 1,43 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). O custo incremental ao longo da vida com a terapia com beta-agalsidase foi estimado em aproximadamente R\$ 6,7 milhões. Assim, a razão de custo utilidade incremental foi estimada em R\$ 4.699.570/QALY. Os resultados da avaliação econômica de custo-utilidade apresentada pelo demandante para o caso base estão reproduzidos o Quadro 6.

*Quadro 6. Resultados da avaliação econômica de custo-utilidade apresentada pelo demandante para o caso base. Reproduzido a partir de Sanofi Medley Farmacêutica Ltda (11).*

<b>Análise</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Custos</b>	<b>Efetividade</b>	<b>RCEI</b>
Custo-utilidade	Sem beta-agalsidase	R\$ 23.315	13,54 AVAQ	R\$ 4.699.570 / AVAQ
	Com beta-agalsidase	R\$ 6.729.478	14,96 AVAQ	

Para a análise de sensibilidade, o demandante incluiu homens e mulheres separadamente, idades de início do tratamento de 18 anos e 40 anos, por estágio inicial da doença (assintomático, com acroparestesia, com outros sintomas), com a dose exata do medicamento (sem desperdício de doses), e com o cenário base da publicação original de Rombach e colaboradores (2013) (33) (40 anos, assintomáticos, com divisão equivalente de homens e mulheres). Parâmetros de custo (exceto custo da intervenção), considerando incremento de 100% e redução de 50%.

As análises de sensibilidade apontaram que os parâmetros que mais influenciaram o resultado foram a taxa de desconto e os valores de utilidade. Os valores de custos não representaram impacto importante no resultado, embora não tenha sido incluído o custo com a enzima. Todos os cenários investigados na análise de sensibilidade apresentaram RCEI na ordem de milhões por QALY.

As limitações que podem ser apontadas no estudo recaem sobre a origem dos dados de efetividade, utilidade e utilização de recursos, todos com referências internacionais, o que pode não refletir a realidade brasileira. Por outro lado, sabe-se da ausência de informações locais sobre esses parâmetros. Dessa forma, aponta-se que esta avaliação econômica parece estar mais adequada para estimar os custos e consequências da TRE, com alfa ou beta-agalsidase, para doença Fabry na perspectiva do SUS. Os resultados representam o grande volume de recursos que seriam necessários para um retorno muito sutil de benefícios com a TRE.

## 7.2 Impacto orçamentário

O demandante Shire apresentou análise de impacto orçamentário estimando o volume de recursos necessários para a incorporação da alfafalsidase para o tratamento de pacientes com DF, exclusivamente de fenótipo clássico, no SUS. Para isso, considerou a estimativa de população elegível calculada no Relatório de Recomendação da Conitec nº 384/2018 (9), aplicando proporção de 57% para o subgrupo com fenótipo clássico, conforme estimado por Arends e colaboradores (2016) (4), incluindo homens e mulheres com a doença. O demandante apresentou estimativas de acesso à alfafalsidase, após incorporação, a 60%, 80% e 100% desses pacientes. As estimativas da população elegível estão apresentadas na Tabela 7, elaborada a partir das informações apresentadas no dossiê do demandante.

*Tabela 7. Estimativa da população com Doença de Fabry elegível e com acesso ao tratamento com alfafalsidase, elaborado pelo demandante. Elaboração própria a partir de Shire Farmacêutica Brasil Ltda (13).*

Ano	Estimativa pacientes DF (9)	DF com fenótipo clássico (57%) (4)	Cenário 1 100% do fenótipo clássico	Cenário 2 80% do fenótipo clássico	Cenário 3 60% do fenótipo clássico
2019	897	511	511	409	307
2020	919	524	524	419	314
2021	940	536	536	429	322
2022	962	548	548	438	329
2023	983	560	560	448	336

O demandante considerou o custo unitário da alfafalsidase de acordo com o volume de compra futuro, sendo de R\$ 4.034,94/unidade para compras entre 26.000 e 32.000 unidades; R\$ 3.955,83/unidade para compras entre 32.000 e 38.000 unidades; e de R\$ 3.802,22/unidade para compras entre 44.000 e 50.000 unidades de alfafalsidase 3,5mg/3,5ml, com incidência de ICMS 18%. O custo de tratamento foi definido conforme a posologia indicada em bula, de 0,2 mg/Kg de peso corporal em semanas alternadas. Foram consideradas duas dosagens: para pacientes com peso entre 53kg e 70kg seriam utilizadas 4 unidades por aplicação (104 unidades por ano), e para pacientes entre 71kg e 87,5kg seriam 5 unidades

por aplicação (130 unidades por ano). Não foi considerado reaproveitamento de frascos. O número de unidades ao ano e os custos anuais de aquisição da alfafalsidase, nas duas dosagens consideradas, estão apresentadas das Tabelas 8, 9 e 10. A Tabela 8 apresenta o impacto orçamentário para o cenário 1, de acesso a 100% dos pacientes elegíveis; a Tabela 9 apresenta o impacto orçamentário para o cenário 2, de acesso a 80% dos pacientes elegíveis; e a Tabela 10 apresenta o impacto orçamentário para o cenário 3, de acesso a 60% dos pacientes elegíveis.

*Tabela 8. Custo anual de aquisição e impacto orçamentário estimado pelo demandante para o cenário 1, incluindo 100% dos pacientes com doença de Fabry, em duas dosagens diferentes, ao custo unitário de R\$ 3.802,22. Elaboração própria a partir de Shire Farmacêutica Brasil Ltda (13).*

Ano	Cenário 1 100% do fenótipo clássico	Unidades ao ano		Custo de aquisição ao ano R\$ 3.802,22/und	
		Dose 1 4und/aplicação	Dose 2 5und/aplicação	Dose 1 4und/aplicação	Dose 2 5und/aplicação
2019	511	53.144	66.430	202.065.179,68	252.581.474,60
2020	524	54.496	68.120	207.205.781,12	259.007.226,40
2021	536	55.744	69.680	211.950.951,68	264.938.689,60
2022	548	56.992	71.240	216.696.122,24	270.870.152,80
2023	560	58.240	72.800	221.441.292,80	276.801.616,00
<b>Total</b>	2.679	278.616	348.270	1.059.359.327,52	1.324.199.159,40

*Tabela 9. Custo anual de aquisição e impacto orçamentário estimado pelo demandante para o cenário 2, incluindo 80% dos pacientes com doença de Fabry, em duas dosagens diferentes, ao custo unitário de R\$ 3.802,22. Elaboração própria a partir de Shire Farmacêutica Brasil Ltda (13).*

Ano	Cenário 2 80% do fenótipo clássico	Unidades ao ano		Custo de aquisição ao ano R\$ 3.802,22/und	
		Dose 1 4und/aplicação	Dose 2 5und/aplicação	Dose 1 4und/aplicação	Dose 2 5und/aplicação
2019	409	42.536	53.170	161.731.229,92	202.164.037,40
2020	419	43.576	54.470	165.685.538,72	207.106.923,40
2021	429	44.616	55.770	169.639.847,52	212.049.809,40
2022	438	45.552	56.940	173.198.725,44	216.498.406,80
2023	448	46.592	58.240	177.153.034,24	221.441.292,80
<b>Total</b>	2143	222.872	278.590	847.408.375,84	1.059.260.469,80

*Tabela 10. Custo anual de aquisição e impacto orçamentário estimado pelo demandante para o cenário 3, incluindo 60% dos pacientes com doença de Fabry, em duas dosagens diferentes, ao custo unitário de R\$ 3.802,22. Elaboração própria a partir de Shire Farmacêutica Brasil Ltda (13).*

Ano	Cenário 3 60% do fenótipo clássico	Unidades ao ano		Custo de aquisição ao ano R\$ 3.802,22/und	
		Dose 1 4und/aplicação	Dose 2 5und/aplicação	Dose 1 4und/aplicação	Dose 2 5und/aplicação
2019	307	31.928	39.910	121.397.280,16	151.746.600,20
2020	314	32.656	40.820	124.165.296,32	155.206.620,40
2021	322	33.488	41.860	127.328.743,36	159.160.929,20
2022	329	34.216	42.770	130.096.759,52	162.620.949,40
2023	336	34.944	43.680	132.864.775,68	166.080.969,60
<b>Total</b>	1608	167.232	209.040	635.852.855,04	794.816.068,80

Para atender toda a população elegível, estimada pelo demandante (cerca de 500 pacientes), seriam utilizados em torno de R\$ 250 milhões ao ano, com impacto acumulado em 5 anos de até R\$ 1,3 bilhão (Tabela 8). Para atender 80% da população elegível (cerca de 400 pacientes), seriam necessários mais de R\$ 200 milhões ao ano e R\$ 1 bilhão em 5 anos (Tabela 9). Atendendo 60% dos pacientes elegíveis (cerca de 300 pacientes), seriam R\$ 150 milhões ao ano e R\$ 800 milhões acumulados em 5 anos (Tabela 10).

O demandante Sanofi apresentou estimativa de impacto orçamentário para a incorporação da beta-agalsidase como primeira linha do tratamento de adultos com Doença de Fabry, entre os anos de 2021 e 2025. O demandante incluiu em sua análise o custo com o cumprimento de decisões judiciais de acesso à beta-agalsidase. Para a estimativa da população-alvo, também foram consideradas as informações apresentadas no Relatório de Recomendação da Conitec nº 384/2018 (9). O demandante assumiu a manutenção da proporção de pacientes em uso de alfa-galsidase e beta-agalsidase, e considerou que os pacientes aguardando a decisão judicial seriam elegíveis para TRE e receberiam a beta-agalsidase após a incorporação. Assim, a projeção de pacientes candidatos ao uso de beta-agalsidase seria de 582 no primeiro ano, chegando a 667 no quinto ano após a incorporação, considerando 100% de difusão da tecnologia desde o primeiro ano. A estimativa da população elegível ao tratamento, elaborada pelo demandante, está apresentada na Tabela 11.

*Tabela 11. Estimativa da população elegível ao tratamento com beta-agalsidase, com taxa de difusão de 100%. Reproduzido a partir de Sanofi Medley Farmacêutica Ltda (11).*

Ano	Casos prevalentes	Casos novos	Casos totais	Pacientes em uso de alfa-galsidase	Pacientes em uso ou candidatos a beta-agalsidase
2021	919	21,7	940	359	582
2022	940	21,5	962	359	603
2023	962	21,4	983	359	625
2024	983	21,2	1004	359	646
2025	1004	21,0	1025	359	667

Considerando a utilização de 2 ampolas de beta-agalsidase por infusão e incluindo os custos do procedimento de infusão, o demandante estimou o custo anual com a beta-agalsidase de R\$ 378.361,06 por paciente. Assim, o impacto orçamentário com a incorporação da beta-agalsidase no SUS seria de R\$220.084.638 no primeiro ano, com o atendimento de 582 pacientes, a R\$252.291.447 no quinto ano após a incorporação, atendendo 667 pacientes, resultando em um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de R\$ 1.181.271.382 (Tabela 12). O demandante contrasta esses valores com os gastos atuais e projetados para as demandas judiciais, considerando o custo para as três esferas do SUS e somente para a União. Esses valores estão apresentados na mesma tabela.

*Tabela 12. Impacto orçamentário estimado com a incorporação da beta-agalsidase ao SUS, comparado aos gastos projetados com judicialização nas três esferas do SUS e somente pela União. Reproduzido a partir de Sanofi Medley Farmacêutica Ltda (11).*

Ano	Pacientes em uso ou candidatos a beta-agalsidase	Impacto orçamentário com a incorporação da beta-agalsidase	Projeção dos gastos com judicialização (União, estados e municípios)	Projeção dos gastos com judicialização (União)
-----	--	--	--	--

2021	582	R\$220.084.638	R\$189.162.463	R\$54.052.710
2022	603	R\$228.229.724	R\$193.493.086	R\$55.290.174
2023	625	R\$236.320.805	R\$197.794.996	R\$56.519.434
2024	646	R\$244.344.767	R\$202.061.219	R\$57.738.497
2025	667	R\$252.291.447	R\$206.286.352	R\$58.945.819
<b>TOTAL</b>	<b>3.123</b>	<b>R\$1.181.271.382</b>	<b>R\$988.798.116</b>	<b>R\$282.546.635</b>

Como cenário alternativo, atualizou-se a estimativa de impacto orçamentário apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec nº 384/2018 (9), considerando a incorporação de ambas as enzimas em igual distribuição para pacientes adultos com doença de Fabry, com peso médio de 70kg, entre os anos 2021 e 2025. Considerou-se ainda o custo anual médio por paciente de R\$ 395.430,88 para alfa-galsidase e R\$ 378.344,72 para beta-galsidase, de acordo com os preços propostos pelos demandantes, com ICMS 18%. A partir dessa estimativa, para atender 4.914 pacientes com doença de Fabry ao longo de cinco anos seriam necessários cerca de R\$ 380 milhões por ano e R\$ 1,9 bilhão em cinco anos (Tabela 13).

*Tabela 13. Impacto orçamentário estimado com a incorporação da alfa-galsidase e beta-galsidase ao SUS, com igual distribuição entre elas, e atendimento a 100% dos pacientes com Doença de Fabry. Elaboração própria a partir do Relatório de Recomendação da Conitec nº 384/2018 (9).*

Ano	Pacientes com doença de Fabry	Pacientes em uso de alfa-galsidase	Pacientes em uso de beta-galsidase	Impacto orçamentário com a alfa-galsidase	Impacto orçamentário com a beta-galsidase	Impacto orçamentário total
<b>2021</b>	940	470	470	R\$185.852.513,60	R\$ 177.822.018,40	R\$363.674.532,00
<b>2022</b>	962	481	481	R\$190.202.253,28	R\$ 181.983.810,32	R\$372.186.063,60
<b>2023</b>	983	492	492	R\$194.354.277,52	R\$ 185.956.429,88	R\$380.310.707,40
<b>2024</b>	1004	502	502	R\$198.506.301,76	R\$ 189.929.049,44	R\$388.435.351,20
<b>2025</b>	1.025	513	513	R\$202.658.326,00	R\$ 193.901.669,00	R\$396.559.995,00
<b>TOTAL</b>	<b>4.914</b>	<b>2.457</b>	<b>2.457</b>	<b>R\$971.573.672,16</b>	<b>R\$929.592.977,04</b>	<b>R\$1.901.166.649,20</b>

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Terapias de reposição enzimática para DF (alfa e beta-galsidase) não foram objeto de avaliação das agências de ATS da Inglaterra (NICE), Escócia (SMC) e Austrália (PBAC). Também não foram identificadas avaliações de tecnologias conduzidas por países da Rede de Avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas (RedETSA). O acesso a TRE para pacientes com doença de Fabry nesses países, quando presente, ocorre por meio de programas de acesso especial para doenças raras que prescindem a realização de estudos de ATS. Em 2004, o *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment* recomendou a não incorporação da alfa-galsidase e da beta-galsidase diante da ausência de benefício em desfechos clinicamente relevantes observados em ensaios randomizados ou estudos observacionais, além de não terem sido considerados custo-efetivos.



## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos ou pediátricos com doença de Fabry. Utilizou-se o termo “*Fabry Disease*”. Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Diante ao exposto, no horizonte foram detectadas três tecnologias para o tratamento de pacientes adultos de ambos os sexos com doença de Fabry (Quadro 77).

Quadro 7. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com doença de Fabry.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para tratamento de pacientes adultos com doença de Fabry
Lucerastate alfa	Terapia de redução de substrato	Oral	Fase 3 <sup>a</sup>	<b>ANVISA, EMA e FDA</b> Sem registro
Migalastate	Modulador da alfa-galactosidase	Oral	Fase 3 <sup>b</sup>	<b>ANVISA</b> Registrado (2019) <b>EMA</b> Registrado (2016) Designação de droga órfã (2006) <b>FDA</b> Registrado (2018) Designação de droga órfã (2004)
Pegnigalsidase alfa	Terapia de reposição enzimática	Intravenosa	Fase 3 <sup>b</sup>	<b>ANVISA, EMA e FDA</b> Sem registro <b>EMA</b> Designação de droga órfã (2017)

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em: 23/07/2020.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; GM-CSF – Fator Estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos; JAK – Janus Kinase; IL – interleucina.

<sup>a</sup> Recrutando;

<sup>b</sup> Concluído.

Quanto à população pediátrica, as pesquisas apontaram estudos de fase 3 sendo conduzidos em pacientes com idade entre 12 e 17 anos, em que estão avaliando a eficácia e segurança do medicamento migalastate. Este possui registro na EMA para tratamento de pacientes a partir de 16 anos de idade e não possui registro no FDA para essa faixa etária. Ele foi registrado pela Anvisa, no Brasil, em dezembro de 2019, também para uso em pacientes a partir de 16 anos. Consulta à lista de preços máximos regulados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED, atualizada em 18/06/2020, identificou os seguintes valores para a apresentação do medicamento com 14 comprimidos (quantidade para 4 semanas de tratamento)<sup>3</sup>:

<sup>3</sup> Câmara de Regulação - CMED. Disponível

em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5932738/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_GOV\\_2020\\_07\\_v1.pdf/041d92c5-e6f8-458f-b176-a2f9ea9a3ac2](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5932738/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_07_v1.pdf/041d92c5-e6f8-458f-b176-a2f9ea9a3ac2). Acesso em 23/07/2020.



Quadro 8. Preços máximos de venda do medicamento migalastate para a apresentação com 14 comprimidos, de acordo com a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED.

PF ICMS (0%)	PMGV (0%)	PF ICMS (18%)	PMGV (18%)
44.280,43	35.384,49	55.488,29	44.340,69

Também foi identificado estudo de fase 3, recrutando pacientes do sexo masculino, com idade entre 5 e 18 anos, para avaliar a eficácia e segurança do medicamento beta-agalsidase. Este já possuía registro na Anvisa para o tratamento de pacientes a partir de 16 anos de idade e obteve a autorização da Anvisa para ampliação de uso em pacientes acima de oito anos de idade publicada em 20/07/2020.<sup>4</sup> É importante informar que a patente do medicamento alfafalsidase foi concedida em 16/7/2019 e estará vigente até 16/7/2029 (PI 0309665-3). Para a beta-agalsidase, foram identificados três pedidos de patentes depositados no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI). Contudo, até a última atualização desta seção, nenhuma patente havia sido concedida.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A melhor evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da alfafalsidase para o tratamento de pacientes com DF inclui apenas a população de pacientes adultos do sexo masculino e fenótipo clássico, com reduzido número de pacientes analisados (n=41) e pouco tempo de seguimento (6 meses). Os resultados de dois ensaios clínicos randomizados, duplo cego, controlados por placebo, indicam benefícios em relação à massa ventricular esquerda (indicativo de possível benefício em função cardíaca) e dor (certeza moderada da evidência), com segurança similar à do grupo placebo (certeza moderada da evidência). Para a população pediátrica (7 a 18 anos) com DF e para a população de pacientes adultos do sexo feminino, não foram identificadas evidências comparativas com a utilização da alfafalsidase.

A melhor evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da beta-agalsidase para adultos com DF inclui pacientes de ambos os sexos (n=140) e perfil fenotípico heterogêneo, com acompanhamento por até 35 meses. Os dois ensaios clínicos randomizados, duplo cego, controlados por placebo não identificaram benefícios nos desfechos de qualidade de vida, dor, função renal, doenças cardíacas ou cerebrovasculares. O perfil de segurança da beta-agalsidase foi semelhante ao do grupo placebo.

Em relação à avaliação econômica, o custo anual do tratamento com alfafalsidase, a partir do custo unitário de R\$ 3.802,22 proposto pelo demandante, seria de R\$ 395.430,88 por paciente (ICMS 18%). O custo anual com a beta-agalsidase, com valor unitário proposto de R\$ 7.275,86, seria de R\$ 378.344,72 (ICMS 18%). A partir da avaliação econômica apresentada pelo demandante da beta-agalsidase, estima-se que a TRE com alfafalsidase ou beta-agalsidase representaria um ganho de 1,43 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) ao custo incremental de aproximadamente R\$ 6,7 milhões ao longo da vida. A razão de custo utilidade incremental foi estimada em R\$ 4.699.570/QALY. Ainda que

<sup>4</sup> Portal Anvisa. Novos registros e indicações aprovadas. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/novos-medicamentos-e-indicacoes>. Acesso em 23/07/2020.



se adotem parâmetros diferenciados para doenças raras, não se exclui a ausência de efetividade substancial do tratamento com as enzimas propostas para incorporação, o que representa, no resultado da avaliação econômica, como um custo muito superior e incompatível com o sutil benefício que o tratamento oferece.

O impacto orçamentário apresentado pelo demandante da alfafalsidase considera apenas pacientes com a forma clássica da doença, independente do sexo e idade. Para atender 100% desses pacientes (cerca de 500 pacientes ao ano), seriam necessários entre R\$ 200 milhões e R\$ 275 milhões ao ano, com impacto acumulado em 5 anos chegando a R\$ 1,3 bilhão. Para a beta-agalsidase, o demandante estimou que para atender cerca de 600 pacientes ao ano seriam necessários entre R\$ 220 milhões e R\$ 250 milhões, com impacto acumulado em 5 anos em torno de R\$ 1,1 bilhão. Atualizando o impacto orçamentário estimado no Relatório de Recomendação da Conitec nº 384/2018 (9), considerando a incorporação de ambas as enzimas, seriam necessários cerca de R\$ 380 milhões por ano e R\$ 1,9 bilhão em cinco anos para atender entre 900 e 1.000 pacientes com doença de Fabry ao longo de cinco anos.

Em suma, não foram identificadas evidências de modificação do curso natural da doença com a utilização de alfafalsidase ou beta-agalsidase em pacientes com doença de Fabry. Tampouco foram identificadas evidências novas que justifiquem uma decisão diferente da proferida pela Conitec em 2018.

## 11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Plenário da Conitec considerou que as evidências científicas disponíveis sobre o uso da terapia de reposição enzimática com alfafalsidase ou beta-agalsidase em pacientes com doença de Fabry não demonstram benefício em desfechos clínicos importantes ou modificação do curso natural da doença. Além disso, a melhor evidência disponível é limitada quanto ao número de pacientes incluídos e tempo de acompanhamento pequeno diante da cronicidade da doença e uso contínuo dos medicamentos. Apontou-se, ainda, o grande impacto orçamentário que a incorporação representaria ao SUS.

Pelo exposto, a Conitec, em sua 89ª reunião ordinária, no dia 05 de agosto de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do medicamento alfafalsidase para pacientes acima de sete anos com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e do medicamento beta-agalsidase para pacientes acima de 16 anos com diagnóstico confirmado de Doença de Fabry.

## 12. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 45/2020 foi realizada entre os dias 24/08/2020 e 14/09/2020. Foram recebidas 1.939 contribuições, sendo 90 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 1.849 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou



pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições encontra-se disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

## 12.1 Contribuições técnico-científicas

### Perfil dos participantes

Foram recebidos 90 formulários com contribuições técnico-científicas, enviados predominantemente por profissionais de saúde (n=72, 80%), na faixa etária entre 25 e 59 anos (n=63, 77%), do sexo feminino (n=48, 59%), autodeclarados brancos (n=67, 82%) e provenientes da região sudeste do país (n=38, 42%). As pessoas jurídicas que enviaram contribuições foram as empresas demandantes Sanofi e Takeda, as associações de pacientes Associação dos Pacientes Renais de Santa Catarina, Associação Renal Vida e Associação Brasileira de Pacientes Portadores da Doença de Fabry e Familiares, a Sociedade Brasileira de Nefrologia e a Secretaria de Saúde e Promoção Social do Município de Curimatá/PI. O perfil dos participantes está apresentado na Tabela 14.

*Tabela 14. Características dos participantes da consulta pública nº 45/2020 por meio do formulário técnico científico.*

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Pessoa física	82 (91%)
Pessoa jurídica	8 (9%)
Paciente	5 (5%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	4 (4%)



Profissional de saúde	72 (80%)
Interessado no tema	1 (1%)
Sociedade médica	1 (1%)
Secretaria Municipal de Saúde	1 (1%)
Associação de pacientes	4 (4%)
Empresa produtora da tecnologia	2 (2%)
<b>Sexo</b>	
Feminino	48 (59%)
Masculino	34 (41%)
<b>Cor ou Etnia</b>	
Amarelo	0 (0%)
Branco	67 (82%)
Indígena	0 (0%)
Pardo	12 (15%)
Preto	3 (4%)
<b>Faixa etária</b>	
Menor de 18 anos	0 (0%)
18 a 24 anos	1 (1%)
25 a 39 anos	23 (28%)
40 a 59 anos	40 (49%)
60 anos ou mais	18 (22%)
<b>Regiões brasileiras</b>	
Norte	0 (0%)
Nordeste	22 (24%)
Sul	27 (30%)
Sudeste	38 (42%)
Centro-oeste	3 (3%)

### Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec

A grande maioria dos participantes da consulta pública por meio do formulário técnico científico discordaram da recomendação preliminar da Conitec contra a incorporação da terapia de reposição enzimática para doença de Fabry. A única contribuição que apresentou justificativa em concordância com a recomendação preliminar foi enviada por um profissional de saúde do INCOR/USP e está reproduzida a seguir.

*“Em relação ao coração, quando o mesmo esta comprometido, ambas medicações não tem qualquer efeito de diminuição do GB3 e qualquer melhora; os trabalhos foram com pequeno numero de pacientes e resultados discutíveis. (...) Não e concordo também com a posição do Canada que mesmo sendo um Pais rico e com recursos que poderia arcar com os custos, seguiu a mesma recomendação do Brasil.”*  
(Profissional de saúde, São Paulo/SP)

Entre as demais contribuições, os principais aspectos apresentados versaram sobre: 1) necessidade de inclusão de estudos com menor qualidade metodológica diante da raridade da doença (por exemplo, estudos sem grupo controle,





com poucos pacientes, pouco tempo de seguimento e avaliação de desfechos substitutos); 2) necessidade de indicação de uma subpopulação de pacientes para os quais a TRE seria indicada; 3) necessidade de diferenciar a avaliação conduzida por outras agências de ATS e a cobertura disponibilizada por outros sistemas de saúde; 4) necessidade de incluir uma avaliação de custos e consequências de longo prazo; 5) inconsistência com recomendações anteriores da Conitec para outras doenças raras; 6) necessidade de avaliação do medicamento migalastate. Esses pontos serão abordados em maior detalhe a seguir.

As limitações dos ensaios clínicos randomizados e outros estudos comparativos, que inclui a dificuldade de recrutamento e consequente menor poder estatístico dos estudos no caso das doenças raras, foram apresentados especialmente na argumentação da demandante Sanofi e pela Sociedade Brasileira de Nefrologia. Assim, argumentou-se que estudos observacionais, sem grupo controle, com avaliação de desfechos substitutos e com menor número de pacientes, deveriam ter sido incluídos no conjunto de evidências clínicas do relatório. Abaixo estão transcritos alguns trechos significativos.

*“Em 20 anos de experiência clínica, a beta-agalsidase já foi usada para tratar mais de 5.000 pacientes no mundo. Assim como em diversas outras doenças raras, a maioria desta extensa experiência clínica está documentada em estudos intervencionais e observacionais sem grupo controle, os quais, reconhecidamente, são a principal fonte de evidências de desfechos clínicos em doenças raras, em geral. Quando os estudos intervencionais e observacionais sem grupo controle são excluídos das revisões sistemáticas da doença de Fabry, ignoram-se os desfechos observados na maioria dos pacientes tratados com beta-agalsidase ao longo de 20 anos de pesquisa; não compreendemos essa decisão. As revisões sistemáticas em doença de Fabry que consideraram exclusivamente resultados de estudos randomizados geraram conclusões fracas (Elliott, et al., 2019).” (Sanofi)*

*“Apesar de ser de conhecimento dos envolvidos em Pesquisa clínica, reforçamos que as evidências de desfechos de substituição, o número reduzido de pacientes e a comparação com grupo histórico devem ser levados em consideração na avaliação de evidências em Doenças Raras.” (Sociedade Brasileira de Nefrologia)*

*“Trata-se de doença rara e que é difícil se atingir tamanhos de amostra muito significativas e acompanhamento por períodos controlados, principalmente porque ainda os diagnósticos são tardios e os pacientes provavelmente se beneficiariam mais de tratamento mais precoce. Claro que estudos randomizados, duplo cegos, controlados, com alto poder estatístico seriam desejáveis, mas acredito que já existam evidências para o uso (não indiscriminado) em casos selecionados.” (Profissional de saúde, Sorocaba/SP)*

A contribuição da Takeda indicou estudos sobre o *Fabry Outcome Survey* (FOS), um registro de pacientes tratados com alfa-galsidase. Os estudos são todos observacionais, retrospectivos e sem grupo controle. Em conjunto, os estudos requeridos para inclusão representam uma evidência de certeza muito baixa, o que para o sistema GRADE indica grande incerteza nos resultados encontrados. Por esse motivo, privilegiou-se a apresentação das evidências com maior grau de certeza disponível, representadas pelos ECR incluído na análise clínica. Aponta-se, por outro lado, que o estudo de Beck e colaboradores (2015) (37) buscou apresentar resultados para desfechos críticos para a decisão, com acompanhamento por cinco anos. Os resultados indicaram que nos pacientes tratados com alfa-galsidase a mediana de idade para um



primeiro evento maior de morbidade (renal, cardíaco, cerebrovascular ou óbito) foi de 48 anos para homens e 57 anos para mulheres. Os autores comparam esses dados com o de outros estudos publicados, sem os ajustes metodológicos adequados, para inferir uma diminuição na velocidade de progressão da doença.

Analisando os estudos apresentados pela Sanofi no dossiê de incorporação da beta-agalsidase, considerando a posologia e população deste pedido de incorporação, e ainda que não sejam incluídos formalmente na análise, não foram identificados resultados que apontem para a interrupção da progressão da doença em termos de desfechos renais e cerebrovasculares, ou mesmo em desfechos compostos para eventos maiores. A estabilização ou melhora foi observada apenas em desfechos de morfologia cardíaca. Em relação às revisões sistemáticas apontadas pela Sanofi, diante dos diferentes critérios de inclusão entre elas e da grande heterogeneidade clínica entre os estudos incluídos, optou-se por discutir os estudos primários individuais. As meta-análises, como a conduzida por El Dib e colaboradores (2017) (21), foram consideradas pouco informativas para o objetivo deste relatório, o que pode ser explicitado pela alta heterogeneidade estatística obtida em todos os resultados apresentados na publicação mencionada.

A Sanofi apresentou ainda a revisão sistemática com meta-análise individual conduzida por Ortiz e colaboradores (2020) (38), que atende aos critérios de elegibilidade deste relatório e que não havia sido inicialmente incluída na análise. Trata-se de um modelo de análise para investigar a velocidade de perda de função renal, por meio da taxa de filtração glomerular, de forma comparativa entre pacientes tratados e não tratados com beta-agalsidase, com fenótipo clássico da doença de Fabry. Foram incluídos no modelo os dados de 343 pacientes individuais, com informações obtidas por meio de estudos publicados e dos estudos conduzidos pela Sanofi. Os autores identificaram que entre pacientes não tratados a mediana da diminuição anual da filtração glomerular foi de  $-3,47 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (IC95%  $-5,5$  a  $-1,44$ ;  $p=0,0009$ ) e entre os pacientes tratados com beta-agalsidase foi de  $-1,01 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (IC95%  $-2,69$  a  $0,67$ ;  $p=0,2362$ ). A diferença entre os dois grupos ficou em  $2,46 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{ano}$  (IC95%  $0,63$  a  $4,29$ ;  $p=0,0087$ ), indicando progressão mais lenta da doença entre pacientes tratados. Os autores também identificaram que o resultado foi alterado de acordo com a fonte das informações (se a partir dos estudos publicados ou dos estudos conduzidos pela Sanofi) e pelo sexo masculino ou feminino. Esses resultados reforçam a observação de que o efeito da TRE é heterogêneo entre os diferentes perfis de pacientes com doença de Fabry, especialmente relacionado ao fenótipo (clássico e não clássico), sexo e estágio de progressão da doença no momento do início da terapia. Essa observação foi reiterada pela contribuição da Sociedade Brasileira de Nefrologia e abordada na contribuição enviada pela Takeda.

*“A doença de Fabry é heterogênea e o avanço do conhecimento nos permitiu entender que pacientes de fenótipo clássico não poderiam ser comparados com pacientes de fenótipo tardio ou mulheres por apresentar evoluções diferentes.” (Sociedade Brasileira de Nefrologia)*

*“(…) Além disto, por se tratar de doença genética com manifestações específicas a depender do ponto de mutação no genoma e de fatores epigenéticos, apenas em tempos recentes percebemos que não é possível comparar pacientes com forma clássica da doença com os ditos não clássicos ou ‘late onset’ como se tratassem de uma única doença. As metanálises/revisões sistemáticas são exemplo disto: em sua maioria comparam pequenos grupos de pacientes com mutações diferentes e graus variados de acometimento clínico e sem poder estatístico para evidenciar benefício clínico (Erro tipo II).” (Profissional de saúde,*

Outra argumentação bastante frequente nas contribuições foi a defesa pela indicação de um subgrupo de pacientes que pudessem obter maior benefício com a TRE. Contudo, os pedidos de incorporação objeto desta análise não foram destinados a subgrupos de pacientes e sim a toda a população diagnosticada com doença de Fabry. A definição de um nicho de pacientes para os quais a TRE seria indicada no âmbito do SUS se daria por meio de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, que já se encontra em elaboração. O mesmo raciocínio pode ser aplicado à solicitação de se incluir a análise do migalastate, que dependeria de pedido de incorporação específico ou avaliação no âmbito do PCDT.

*“Sugiro determinar a quem se poderia fornecer a medicação (parâmetros), ao invés de não incluir e continuar pagando por meio de ações judiciais que só encarecem o produto. Não tenho conflito de interesses nesta análise. Estabelecer critérios e tratamento de forma individualizada e precoce, multidisciplinar, de acordo com o fenótipo me parece razoável e factível.”* (Profissional de saúde, Sorocaba/SP)

Um apontamento importante referiu-se à diferença na experiência internacional em relação a avaliação por outras agências de ATS e a disponibilização de acesso a TRE por outros países. Assim, foi incluído um comentário com essa observação na seção “Recomendações por outras agências de ATS”, deste relatório.

*“Apesar de o parecer descrever que não houve respaldo por agências análogas à CONITEC no exterior, deve-se ressaltar que tratamento com terapia de reposição enzimática é coberto por sistemas públicos de saúde estrangeiros (como o australiano, canadense e o do Reino Unido), ainda que com restrições. O acesso tem sido garantido através de programas especiais para doenças raras ou programas específicos para a doença de Fabry. (...) A incorporação do medicamento com clara definição de indicação, ainda que mais rígidas que as praticadas em outros países ou com modelo de compartilhamento de riscos, representaria uma maior segurança para os profissionais de saúde em prescrever ou não os medicamentos ou mesmo cessar o tratamento quando este não for mais indicado, priorizando recursos escassos para os que mais necessitam.”* (Profissional de saúde, Porto Alegre/RS)

As associações de pacientes que participaram da consulta pública por meio do formulário técnico científico apresentaram uma discussão em que apontam os custos futuros com o não tratamento dos pacientes (como a necessidade de transplantes e diálise) e o custo com ações judiciais, confrontados com o preço da vida e da qualidade de vida dos pacientes. Apresentam também a concessão do registro sanitário dos medicamentos como justificativa para a incorporação e requerem a avaliação do medicamento migalastate.

*“Manter pacientes em hemodiálise ou necessitando de transplantes não é mais caro, seus sofrimentos e angústias, quantas ações judiciais são necessárias (custos), com a incorporação os medicamentos se tornam mais baratos, e finalmente quanto custa a vida ou melhor qualidade dela aos pacientes. Suplicamos pela sensibilidade e que busquem especialistas para melhor avaliação e comprovações científicas...”* (Associação de Pacientes Renais de Santa Catarina)

*“Existem evidências claras de que o tratamento diminui a morbi-mortalidade, reduzindo sintomas como dor crônica intratável e eventos cardio-vasculares e renais. Pacientes sofrem por que não conseguem a liberação do medicamento e tem que recorrer judicialmente, elevando custos e aumentando o sofrimento dos mesmos.”* (Associação Renal Vida)

*“Ao incorporar o medicamento a negociação com as empresas deve ser para reduzir o custo das compras coletivas. E que “uma vida não é custo é investimento em saúde e qualidade de vida”. A Conitec tem que ser rigorosa na incorporação das medicações no S.U.S. É importantíssimo seguir o padrão do FDA nos E.U.A bem como do EMA Europa incorporar medicamentos com estudos clínicos científicos comprovados a sua eficácia. (...) A medicação oral cloridrato de migalastat doença de Fabry apenas para mutações suscetíveis faltou a avaliação para a incorporação pela Conitec e seria de grande importância a Conitec abrir consulta pública o medicamento já está registrado pela ANVISA Brasil e pelo FDA nos E.U.A. e EMA na Europa.”*  
(Associação Brasileira de Pacientes Portadores da Doença de Fabry e Familiares)

Aponta-se que a comparação entre custos e consequências de longo prazo foi conduzida por meio das avaliações econômicas apresentadas pelas empresas demandantes. Ainda que com abordagens e resultados diferentes, as duas avaliações apresentadas demonstram que o custo da TRE supera os custos com terapias sintomáticas ou paliativas (incluindo diálise e transplantes) em todos os cenários analisados.

Por fim, houve argumentação no sentido de se manter coerência entre as recomendações da Conitec para doenças raras, conforme apontado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia e outros participantes da consulta pública. Concordando com a importância da consistência nos métodos de análise adotados nos relatórios de recomendação, aponta-se que deliberações prévias não vinculam recomendações posteriores da Conitec, uma vez que cada processo de incorporação é avaliado no âmbito de suas especificidades e contexto.

*“Mediante a aprovação pela CONITEC da TRE para as doenças de depósito lisossômico (Pompe, Gaucher e Mucopolissacaridose) levando em conta dados de vida real solicitamos que o mesmo tratamento seja considerado para a Doença de Fabry.”* (Sociedade Brasileira de Nefrologia)

*Já foram incorporadas terapias para contextos clínicos de doenças raras que originam morbidade clínico-cirúrgica muito menor que na doença de Fabry.* (Profissional de saúde, São Paulo/SP)

*“Temos um cenário atual em que Doenças raras tem sido tema, e como acompanhamos de perto todos os relatórios e pareceres, podemos ver que as razões apontadas e custos não são coerentes quando vemos incorporações com medicações de valor muito mais alto e com evidências tão frágeis quanto. Solicitamos a revisão desse parecer negativo, tendo em vista a necessidade de atendimento aos pacientes com Doença de Fabry. Por outro lado, é importante que haja uma negociação com os fabricantes para melhorar os preços da terapêutica com maior tempo de acompanhamento para avaliação da real efetividade da medicação e que fiquem claros os critérios de interrupção, caso não haja mais benefício para o paciente.”*  
(Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco)

Argumentações adicionais apresentadas pela Sanofi foram atendidas com correções ao longo do relatório, incluindo a avaliação do risco de viés do estudo de Eng e colaboradores (2001) e o poder estatístico insuficiente para a identificação de diferenças entre os grupos no desfecho de filtração glomerular neste estudo; os resultados do desfecho composto avaliado no estudo de Banikazemi e colaboradores (2007), incluindo análise por protocolo e por intenção de tratar; e a reanálise da certeza geral da evidência para ambas as enzimas. Por fim, a Takeda solicitou a explicitação dos preços propostos para as enzimas em avaliação em relação à incidência de ICMS e, dessa forma, o Quadro 3 foi atualizado com os preços propostos a partir de uma base de cálculo com ICMS 18%. As empresas não apresentaram novas propostas de preço em suas contribuições à consulta pública.



## 12.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

### Perfil dos participantes

Foram recebidos 1.849 formulários com contribuições sobre experiência ou opinião com as tecnologias avaliadas, enviados predominantemente por familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (n=892, 48%), na faixa etária entre 25 e 59 anos (n=1.422, 77%), do sexo feminino (n=1.235, 67%), autodeclarados brancos (n=1.366, 74%) e provenientes da região sudeste do país (n=1.019, 55%). O perfil dos participantes está apresentado na Tabela 15.

Tabela 15. Características dos participantes da consulta pública nº 45/2020 por meio do formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	1.841 (99%)
Pessoa jurídica	8 (1%)
Paciente	156 (8%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	892 (48%)
Profissional de saúde	236 (13%)
Interessado no tema	557 (30%)
Secretaria Estadual de Saúde	1 (1%)
Associação de pacientes	6 (<1%)
Sexo	
Feminino	1.235 (67%)
Masculino	606 (33%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	30 (2%)
Branco	1.366 (74%)
Indígena	2 (<1%)
Pardo	338 (18%)
Preto	105 (6%)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	25 (1%)
18 a 24 anos	230 (12%)
25 a 39 anos	684 (37%)
40 a 59 anos	738 (40%)
60 anos ou mais	164 (9%)
Regiões brasileiras	
Norte	14 (1%)
Nordeste	110 (6%)
Sul	671 (36%)
Sudeste	1.019 (55%)
Centro-oeste	35 (2%)



### 12.3 Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec

A grande maioria dos participantes da consulta pública por meio do formulário de experiência ou opinião discordaram da recomendação preliminar da Conitec contra a incorporação da terapia de reposição enzimática para doença de Fabry. As duas contribuições que concordaram com a não incorporação foram enviadas por profissionais de saúde e estão reproduzidas a seguir.

*“Enquanto não garantirmos o ordinário para todos os brasileiros não podemos focar no extraordinário.”*  
(Profissional de saúde, Sertânia/PE)

*“Acredito que precisa de mais estudos e divulgação científica para eu poder concordar.”* (Profissional de saúde, Vila Velha/ES)

Dentre os demais formulários de experiência ou opinião enviados, apenas 72 (4%) apresentaram conteúdo único. Os principais aspectos apresentados foram sobre: 1) capacidade de pagamento limitada dos pacientes diante do custo do tratamento; 2) direito do acesso à saúde; 3) melhor custo, celeridade e continuidade do tratamento com incorporação administrativa comparada ao acesso judicial; 4) relatos de melhora, especialmente em qualidade de vida, incluindo componentes físicos e emocionais; 5) necessidade de indicação de subgrupos com melhores benefícios; 6) inconsistência com recomendações anteriores da Conitec para outras doenças raras; 7) necessidade de avaliação do medicamento migalastate.

Dentre os relatos de experiência com a TRE, observaram-se como mais citados os efeitos psicológicos e em qualidade de vida relacionada a fadiga, dores e desempenho em atividades da vida diária; e efeitos cardiovasculares, renais e cerebrovasculares (apontados de maneira inespecífica). Os efeitos foram relatados tanto por pacientes quanto por familiares, amigos e cuidadores, associação de pacientes e profissionais de saúde. A experiência relatada incluiu o uso da TRE com as enzimas alfa e beta-agalsidase pela população adulta e pediátrica. Apresentam-se abaixo alguns relatos de experiência com as enzimas.

*“Eu e minha mãe somos portadores da Doença de Fabry e estamos em tratamento desde o ano de 2008, e as infusões do remédio fazem muita diferença em nossa vida. Ao iniciar o tratamento passamos a viver muito melhor, sem aquelas dores que não deixavam fazer simples atividades, sem cansaço e fadiga consigo trabalhar o dia inteiro. Outra qualidade de vida, vida saudável.”* (Paciente, São Paulo/SP)

*“Com a medicação sinto melhor após a infusão minha pressão arterial normaliza. E não fico tendo taquicardia.”* (Paciente, Jacareí/SP)

*“Sou paciente com doença de Fabry e uso a medicação há mais de 12 anos. Considero imprescindível o tratamento com a alfa agalsidase já que após iniciar a medicação tive melhoras importantes nos sintomas, especialmente as dores típicas da doença, com bem menos intensidade e frequência. Além de melhorar a minha qualidade de vida, é evidente a melhora significativa nos exames oftalmológicos e renais.”* (Paciente, Santa Maria/RS)

*“Meu pai morreu de Fabry quando eu tinha 4 anos, eu tenho medo que minhas tias e irmã morrem também”*





*porque estão sem remédio, quando o remédio vem certo elas até dão risada, são bem felizes, senão estão sempre tristes” (Familiar, Tapejara/RS)*

*“O medicamento é que faz com que minha mãe, meu irmão, minha tia tenham uma vida normal, antes eles sentiam muitas dores, sonolência, não conseguiam trabalhar direito, tiveram que fazer vários tratamentos paliativos como cirurgias cardíacas, síndrome do carpo, sopro no coração, problemas de circulação, que hoje estão estabilizados. quando a entrega da medicação atrasa os sintomas voltam a acontecer.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente, Belo Horizonte/MG)*

*“Temos pacientes assistidos que usam ambas medicações e sua melhoria na qualidade de vida foram muito satisfatória. Um em questão perdeu o emprego por conta das diversas faltas por ocorrência da doença, e após iniciar o tratamento com uma das medicações melhorou significativamente e pode retornar ao mercado de trabalho.” (Associação de Apoiadores aos Portadores de Mucopolissacaridoses e Doenças Raras, Rio de Janeiro/RJ)*

*“A medicação na prática vivenciada, apresenta melhora dos sintomas da doença, melhora da qualidade de vida, diminuição do medo e incerteza do paciente por saber que está utilizando a medicação e prevenindo um problema de saúde de alto risco com o passar do tempo.” (Profissional de saúde, Guarulhos/SP)*

*“Trato doentes com Fabry há 16 anos e na minha prática clínica a terapia de reposição está sendo fundamental para a manutenção clínica dos meus pacientes. Tenho pacientes com mais de 8 anos de infusão e tenho plena certeza do benefício de tratá-las. Pacientes que reduziram proteinúria, melhoraram função renal e cardíaca. Assim, quando bem indicada, a TRE faz toda a diferença” (Profissional de saúde, Recife/PE)*

*“Desde 2002 trato pacientes com Doença de Fabry, com experiência prática com a beta-galactosidase e à exceção da morte de dois pacientes com IRC e em Hemodiálise, todos os demais, mais de vinte pacientes, tiveram ótima resposta à TRE e mantendo íntegras as funções renal, cardíaca e cerebrovascular, com ganho real na qualidade de vida” (Profissional de saúde, Londrina/PR)*

*“Sou médico Pediatra e tenho acompanhado a história de famílias com doença de Fabry e sua evolução ao longo de 12 anos, principalmente no que se refere após a introdução da terapia de reposição enzimática. (...) Há 5 anos acompanhando 2 crianças com reposição enzimática observamos que o impacto na qualidade de vida foi significativo, principalmente no que se refere a dor de membros inferiores e a felicidade em poder usar calçados e praticar atividades físicas. Também se observou uma melhora no humor com a esperança de que a medicação pudesse dar um futuro menos complicado e menos doentio como estava ocorrendo com seus antepassados.” (Profissional de saúde, Tapejara/RS)*

Apesar da solicitação de que o medicamento migalastate também fosse incluído na análise de incorporação, não foram enviados relatos com a utilização do medicamento.

## 12.4 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela consulta pública, o Plenário da Conitec considerou que as evidências científicas disponíveis não justificam a incorporação, em especial devido à ausência de comprovação de interrupção da progressão da Doença de Fabry pelas enzimas analisadas. Assim, e em consonância com a deliberação



proferida em análise de incorporação conduzida em 2018, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

## 13. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros da Conitec presentes na 91ª reunião ordinária, no dia 08 de outubro de 2020, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação no SUS do medicamento alfavalsidase para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes acima de 7 anos com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e do medicamento beta-agalsidase para tratamento de longo prazo da reposição enzimática em pacientes acima de 16 anos com diagnóstico confirmado de Doença de Fabry, devido a: 1) não comprovação de interrupção da progressão da doença, 2) evidências limitadas quanto ao número de pacientes incluídos nos estudos clínicos comparativos, 3) evidências limitadas quanto ao tempo de acompanhamento dos pacientes nos estudos comparativos, 4) elevado impacto orçamentário que a incorporação representaria ao SUS. Foram assinados os Registros de Deliberação nº 568/2020 e 569/2020, respectivamente.

## 14. DECISÃO

### PORTARIA SCTIE/MS Nº 56, DE 23 DE NOVEMBRO DE 2020

Torna pública a decisão de não incorporar a alfavalsidase e a beta-agalsidase para o tratamento da doença de Fabry, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.196058/2019-99, 0017669973.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar a alfavalsidase e a beta-agalsidase para o tratamento da doença de Fabry, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essas tecnologias estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO



## 15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Associação Brasileira de Pacientes Portadores da Doença de Fabry e seus Familiares. Sinais e sintomas [Internet]. Fabry. 2020 [citado 28 de janeiro de 2020]. Available at: <http://www.fabry.org.br/doencafabry.php>
2. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(30):1–49.
3. FABRY International Netowrk. *Fabry Findings.* 2019.
4. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol* 28. 2016;28:1–11.
5. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2009;11(11):790–6.
6. Neto NSR, Bento JC de B, Pereira RMR. Depression, sleep disturbances, pain, disability and quality of life in Brazilian Fabry disease patients. *Mol Genet Metab Reports.* 2020;22.
7. Arends M, Hollak CEM, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(77):1–10.
8. Martins AM, Kyosen SO, Garrote J, Marques FM V. Demographic characterization of Brazilian patients enrolled in the Fabry Registry. *Genet Mol Res.* 2013;12(1):136–42.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação nº 384/2018. Alfacalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. Brasília, DF.; 2018.
10. Shire Farmacêutica Brasil. Replagal® (alfacalsidase) Shire. Bula profissional. 2019.
11. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Beta-agalsidase (Fabrazyme®) para tratamento de Doença de Fabry. Parecer Técnico Científico. 2020. p. 244.
12. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Fabrazyme (beta-agalsidase). Pó liofilizado para solução injetável 35 mg. Bula profissional. 2019.
13. Shire Farmacêutica Brasil Ltda. Dossiê clínico e econômico de alfacalsidase (Replagal) no tratamento da Doença de Fabry. 2019. p. 1–134.
14. Mehta A, West ML, Pintos-morell G, Reisin R. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. *Genet Med.* 2010;12(11):713–20.
15. Martín LA, Muñoz MAC. Herramienta para la evaluación de medicamentos para el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. *Enfermedad de Anderson Fabry.* Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2010. 87 p.
16. Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliott PM, Feldt-rasmussen U, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2018;124(May):189–203.
17. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 5 de dezembro de 2016;5(1):210.
18. Spada M, Baron R, Elliott PM, Falissard B, Hilz MJ, Monserrat L, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease – A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab.* 2019;126(April 2018):212–23.
19. Sheng S, Wu L, Nalleballe K, Sharma R, Brown A, Ranabothu S, et al. Fabry’s disease and stroke: Effectiveness of enzyme replacement therapy (ERT) in stroke prevention, a review with meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2019;65:83–6.
20. R ED, Gooma H, Rp C, Se C, Bazan R, Barretti P, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev Rev.* 2016;(7).



21. Dib R El, Gomaa H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F. Enzyme replacement therapy for Anderson- Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PLoS One*. 2017;12(3):1–22.
22. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin V V, Hilz MJ, Jovanovic A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Reports*. 2019;19(February):100454.
23. Schiffmann R, Kopp JB, Iii HAA, Balow JE, Brady RO. Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. *Jama*. 2001;285(21):2743–9.
24. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson – Fabry disease: a trial of agalsidase alfa. *Heart*. 2008;94:153–8.
25. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S. Safety and efficacy of recombinant human agalactosidase A replacement therapy in Fabry’s disease. *N Engl J Med*. 2001;345(1):9–16.
26. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M. Agalsidase-Beta Therapy for Advanced Fabry Disease. *Ann Intern Med*. 2007;146:77–86.
27. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reum*. 1999;39(3):143–50.
28. Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR, Cleeland CS. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. *Support Care Cancer*. 2011;19:505–11.
29. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde.; 2014. 132 p.
30. Connock M, Frew E, Mans A, Dretzke J. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry’s disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Heal Technol Assess* 2006. 2006;10(20):134.
31. Machado EL, Cherchiglia ML, Acúrcio F de A. Perfil e desfecho clínico de pacientes em lista de espera por transplante renal, Belo Horizonte (MG, Brasil), 2000-2005. *Cien Saude Colet*. 2011;16(3):1981–92.
32. GOMES RM. ANÁLISE DE SOBREVIDA DO ENXERTO DE PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS , EM ESQUEMA DE MANUTENÇÃO TRANSPLANTADOS RENAIIS , EM ESQUEMA DE MANUTENÇÃO. Universidade Federal de Minas Gerais; 2015.
33. Rombach SM, Hollak CEM, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(29):1–9.
34. Malbouisson I, Wilker E, Laredo F, Szacher M, Ioschpe R, Pandya S. Characteristics of Fabry disease patients in Brazil: a patient registry analysis. In: *Value in Health*. Elsevier; 2020. p. S336.
35. Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW, Hollak CEM. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney , heart and brain. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(47):1–9.
36. Hoffmann B, Lorenzo AG de, Mehta A, Beck M, Widmer U. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet*. 2005;42:247–52.
37. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Reports*. 2015;3:21–7.
38. Ortiz A, Kanters S, Hamed A, Dasmahapatra P, Poggio E, Maski M, et al. Agalsidase beta treatment slows estimated glomerular filtration rate loss in classic Fabry disease patients : results from an individual patient data meta-analysis. *Clin Kidney J*. 2020;1–11.

## ANEXOS

### 16. ANEXO 1: Estratégias de busca e bases de dados consultadas em julho de 2020 para a seleção de evidências clínicas sobre eficácia e segurança da alfgalsidase e beta-agalsidase para doença de Fabry.

Base de dados	Estratégia de busca	Nº de referências recuperadas
<b>MEDLINE (via Pubmed)</b>	((((((((("Fabry Disease"[MeSH Terms] OR ("Fabry Disease"[MeSH Terms] OR ("fabry"[All Fields] AND "disease"[All Fields])) OR "Fabry Disease"[All Fields])) OR "Anderson-Fabry Disease"[All Fields] OR "Angiokeratoma Corporis Diffusum"[All Fields] OR ("angiokeratoma"[All Fields] AND "diffuse"[All Fields])) OR "Ceramide Trihexosidase Deficiency"[All Fields] OR (("deficiency"[All Fields] AND "ceramide"[All Fields]) AND "trihexosidase"[All Fields])) OR "GLA Deficiency"[All Fields] OR ("deficiency"[All Fields] AND "gla"[All Fields])) OR "Hereditary Dystopic Lipidosis"[All Fields] OR (("lipidosis"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields]) AND "dystopic"[All Fields])) OR "alpha-Galactosidase A Deficiency"[All Fields] OR "Diffuse Angiokeratoma"[All Fields] AND (((("agalsidase alfa"[Supplementary Concept] OR "alpha d galactopyranosidase"[All Fields] OR "alpha d galactosidase"[All Fields] OR "recombinant alpha galactosidase a"[All Fields] OR ("alpha-galactosidase"[MeSH Terms] OR "alpha-galactosidase"[All Fields])) OR "Replagal"[All Fields] OR (("agalsidase beta"[Supplementary Concept] OR "agalsidase beta"[All Fields]) OR "fabrazyme"[All Fields]) OR "agalsidase beta"[Supplementary Concept]))))	2290
<b>Lilacs</b>	tw:(tw:(("Fabry Disease" OR "Enfermedad de Fabry" OR "Doença de Fabry" OR "Angioceratoma Corpóreo Difuso" OR "Doença de Anderson- Fabry")) AND (tw:(("agalsidase alfa" OR "Replagal" OR "agalsidase beta" OR "fabrazyme"))))	409
<b>CRD</b>	"Fabry Disease"	17
<b>Cochrane Library</b>	"Fabry Disease"	1

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.



## 17. ANEXO 2: Características dos estudos incluídos.

Identificação	Desenho de estudo	População	Intervenção	Comparador	Tempo de acompanhamento	Desfechos
<b>Schiffmann (2001)</b>  Estados Unidos	ECR, duplo cego, controlado por placebo	Pacientes adultos (idade $\geq 18$ anos) do sexo masculino com fenótipo clássico da doença de Fabry, com dor neuropática.  N=26, dos quais 25 completaram o estudo	Alfagalsidase 0,2mg/kg, IV, a cada 2 semanas  N=14	Placebo, IV, a cada 2 semanas  N=12	6 meses	Diminuição da dor neuropática ( <i>Brief Pain Inventory</i> ); função renal (filtração glomerular), concentração plasmática de Gb3
<b>Hughes (2008)</b>	ECR, duplo cego, controlado por placebo	Pacientes adultos (idade $\geq 18$ anos) do sexo masculino com fenótipo clássico da doença de Fabry, com aumento da massa ventricular esquerda.  N=15 (todos completaram 6 meses de acompanhamento)	Alfagalsidase 0,2mg/kg, IV, a cada 2 semanas  N=7	Placebo, IV, a cada 2 semanas  N=8	6 meses	Quantidade de Gb3 no miocárdio, concentração plasmática de Gb3, e redução da massa ventricular esquerda.
<b>Eng (2001)</b>  Estados Unidos, Reino Unido, Holanda e França	ECR, duplo cego, controlado por placebo.  Incertezas quanto a randomização e manutenção da sequência de alocação.	Pacientes com fenótipo clássico da doença de Fabry e idade $\geq 16$ anos.  N=58 (todos completaram 20 semanas de acompanhamento)	Beta-agalsidase 1mg/kg, IV, a cada 2 semanas  N=29, dos quais 2 mulheres	Placebo, IV, a cada 2 semanas  N=29	20 semanas	Concentração plasmática de Gb3; dor ( <i>McGill Pain Questionnaire</i> ); qualidade de vida (SF-36); função renal (filtração glomerular), eventos adversos e reações infusionais.
<b>Banikazemi (2007)</b>  América do Norte e Europa	ECR, duplo cego, controlado por placebo (2:1).  Incertezas quanto a randomização devido ao desbalanço nas características basais entre os grupos.	Pacientes com idade $\geq 16$ anos.  N=82, dos quais 74 foram utilizados na análise por protocolo	Beta-agalsidase 1mg/kg, IV, a cada 2 semanas  N=51, dos quais 6 mulheres	Placebo, IV, a cada 2 semanas  N=31, dos quais 4 mulheres	35 meses	Tempo até primeiro desfecho clínico (renal, cardíaco, cerebrovascular ou óbito); creatinina sérica; proteinúria; dor ( <i>Brief Pain Inventory</i> ); função renal (filtração glomerular), eventos adversos



