



NOTA TÉCNICA NÚMERO 270

Solicitante: Juíza Dra. Nadia Maria Frota
Pereira da 15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0157136-
93.2015.8.06.0001

Data: 20/05/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2-3
3. Eficácia do medicamento-----	3-4
4. Evidências científicas-----	4-5
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	5
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	5
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	6
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	6-7
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	7-8
10. Custo da medicação-----	8
11. Conclusões-----	8-10
12. Referências-----	10-12



NOTA TÉCNICA

1. Tema

Trata-se do paciente L.C.L.C., 30 anos, brasileiro, casado, pedreiro, RG: 20030101340.72 SSPDS, CPF 012.934.363-30 residente em Fortaleza, Ceará, com diagnóstico de Doença de Fabry (CID 10 E 75.2), uma patologia hereditária ligada ao cromossomo X. Solicita o fornecimento imediato e por tempo indeterminado da medicação FABRAZYME® (betagalsidase) 35 mg (1mg/kg de peso a cada 15 dias), no total de 04 ampolas ao mês.

2. Considerações teóricas

A doença de Fabry (DF) é genética, de caráter hereditário e decorre de uma má-formação na enzima alfa-galactosidase (α -Gal A). Esta deficiência enzimática prejudica a capacidade de decomposição dos lipídios no organismo, gerando um acúmulo indevido de gordura no corpo todo. Os sinais mais comuns da doença de Fabry são: neuropatia dolorosa (condição que afeta os nervos), sensações de anormalidade nas extremidades (geralmente mãos e pés) e as “famosas” crises de Fabry - ciclo de dor aguda persistente. Crônica e progressiva atinge vários órgãos: coração, fígado, rins, cérebro, pele e, em alguns casos, além do acometimento aos órgãos foram evidenciadas alterações gastrointestinais e auditivas. Frequentemente o comprometimento tem caráter evolutivo, com isso, a maioria dos indivíduos avançam para um quadro clínico de doença renal e cardíaca agravados, principalmente entre a terceira e a quinta décadas de vida, contribuindo para a redução da expectativa de vida. Cabe informar que a insuficiência renal e cardíaca juntas representam as principais causas de mortalidade nestes indivíduos e o diagnóstico prévio é prejudicado, pois a maioria dos sintomas também é comum a outras doenças. Nas mulheres, as manifestações da doença são variáveis, podendo apresentar ou não sintomas ou sintomas graves. Esses sintomas, como a dor, por exemplo, poderão surgir na infância e na adolescência e se desenvolverem na idade adulta causando hipertrofia ventricular esquerda (espessamento das paredes do ventrículo esquerdo do coração), cardiomiopatia (doença do músculo cardíaco), doença cerebrovascular e, mais raramente, doença renal. Quando comparadas aos homens que apresentam as mesmas alterações, as manifestações dos sintomas apresentados por elas em geral são menos graves e se iniciam mais lentamente. A DF apresenta incidência de 1 para cada 117.000 homens. No ano de 2013, em estudo relatou a existência de 136 casos brasileiros da doença registrados, que é um número subestimado em relação ao quantitativo de casos no

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Brasil. Atualmente, já existem duas terapias específicas para a doença de Fabry, usada em mais de 40 países no mundo. O nome é TRE- Terapia de Reposição Enzimática. Através da engenharia genética, duas empresas de biotecnologia produziram enzimas que atuam no organismo dos pacientes repondo as enzimas deficientes. As terapias são provenientes da tecnologia de DNA recombinante, que modifica geneticamente células para produção de enzimas. Atualmente, existem duas terapias de reposição enzimática disponíveis e aprovadas pela ANVISA para tratar a doença de Fabry. Uma delas é derivada de células humanas (princípio ativo Alfa-galsidase) e a outra de células de ovários de hamster chinês (princípio ativo Beta-galsidase). A terapêutica de reposição enzimática permite reestabelecer o nível de atividade enzimática do paciente, procurando combater a deficiência da enzima alfa-galactosidase A que se encontra ausente ou bastante diminuída nos portadores de Fabry. Essa “enzima de substituição” ajuda a degradar a Gb3, diminuindo o acúmulo e depósito dessa substância nas células.

3. Eficácia do medicamento

A eficácia de FABRAZYME foi avaliada em sete estudos clínicos (Fase I/II, Extensão de Fase I/II, Fase III Duplo-Cego, Extensão de Fase III, Fase II no Japão, Fase IV Duplo-Cego e Extensão de Fase IV), envolvendo um total de 165 pacientes únicos. A eficácia de FABRAZYME foi avaliada em um estudo de determinação de dose em 15 pacientes analisados em cinco regimes de dose: 0,3, 1,0 ou 3,0 mg/kg a cada duas semanas e 1,0 ou 3,0 mg / kg a cada dois dias. A administração de FABRAZYME conseguiu uma rápida e acentuada redução de globotriaosilceramida (GL-3) no plasma e tecidos, observada bioquimicamente e histologicamente por microscopia óptica e eletrônica, nas doses de 0,3, 1,0 e 3,0 mg/kg. Os pacientes relataram diminuição da dor, aumento da capacidade de respirar e melhoria da qualidade de vida. A dose de 1,0 mg/kg a cada duas semanas mostrou o perfil de segurança e eficácia mais favorável ao final deste estudo de determinação de dose. Quatorze pacientes que participaram do estudo de determinação de dose foram incluídos em um estudo aberto de extensão com FABRAZYME para receber a dose de 1,0 mg/kg a cada duas semanas. A eficácia de FABRAZYME foi ainda avaliada em um estudo fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, em 58 pacientes com doença de Fabry (56 homens e 2 mulheres). Os pacientes receberam a dose de 1,0 mg/kg de FABRAZYME ou placebo a cada 2 semanas durante cinco meses (20 semanas). O objetivo principal de eficácia foi a depuração das inclusões de GL-3 nas células capilares endoteliais intersticiais renais. Uma pontuação 0 (normal ou próximo do normal) de inclusão de GL-3 foi alcançada em 20 dos 29 (69%) pacientes tratados com FABRAZYME comparado a 0 (nenhum) de 29 pacientes tratados com placebo.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



A eficácia clínica de FABRAZYME também foi avaliada em um estudo randomizado (2:1), de fase IV, duplocego e controlado por placebo, de 82 pacientes com doença de Fabry (72 homens e 10 mulheres). Os pacientes receberam 1,0 mg / kg de FABRAZYME ou placebo a cada duas semanas por até um máximo de 35 meses. O parâmetro principal de eficácia foi o tempo para a progressão clinicamente significativa da combinação de resultados renais, cardíacos e doença vascular cerebral e/ou de morte e foi avaliado por um teste log-rank comparando os grupos tratados com FABRAZYME e placebo. Entre os 82 pacientes incluídos, 13 pacientes (42%) do grupo placebo e 14 pacientes (27%) do grupo FABRAZYME satisfizeram o ponto final clínico pré-definido (progressão dos sintomas clínicos). Para corrigir um desequilíbrio na proteinúria basal entre os grupos FABRAZYME e placebo, um modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado, com o grupo de tratamento e a proteinúria basal como covariável no modelo. Esta análise demonstrou uma redução do risco de 53% para a população com 4 intenção de tratar (ITT) (Risco relativo 0,47, IC 95% 0,21, 1,03, $p = 0,0577$) (ver a Figura 1). Na população por protocolo (PP) ($n = 74$), FABRAZYME demonstrou uma redução de risco de 61% (Risco relativo 0,39; IC 95% 0,16, 0,93, $p = 0,0341$). Figura 1: Proporção de Proteinúria - Probabilidade Prevista Ajustada de um Ponto Final Principal: População com intenção de tratar. Os resultados deste estudo demonstram que a terapia com FABRAZYME administrada na dose de 1mg/kg diminui a taxa de progressão clínica da doença de Fabry, conforme evidenciado pelos resultados renais, cardíacos e cerebrovasculares. Um total de 67 pacientes que participaram do estudo duplo-cego de Fase IV foram incluídos em uma extensão de estudo aberto de FABRAZYME, para receber 1,0 mg/kg a cada duas semanas por mais 18 meses. Embora tenha sido demonstrado benefício em pacientes com diferentes gravidades da doença, o benefício mais pronunciado foi observado entre os pacientes que apresentam doença renal menos grave no início do estudo.

4. Evidências científicas

A terapia de reposição enzimática (TRE) com α -galactosidase humana recombinante está disponível para o tratamento da doença de Fabry desde 2001 na Europa e 2003 nos EUA. Os desfechos do tratamento com TRE são dependentes das características básicas do paciente, e os dados publicados são derivados de populações de estudo heterogêneas. Em um trabalho de revisão sistemática abrangente da literatura de todos os artigos originais sobre TRE no tratamento da doença de Fabry publicado até janeiro de 2017 foi apresentado os resultados em pacientes adultos do sexo masculino onde as evidências clínicas para a eficácia da TRE em pacientes adultos do sexo masculino estava disponí-

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



vel em 166 publicações, incluindo 36 publicações de ensaios clínicos. A TRE diminui significativamente os níveis de globotriaosilceramida no plasma, na urina e em diferentes tipos de células renais, cardíacas e cutâneas, diminui o declínio na taxa de filtração glomerular estimada e reduz / estabiliza a massa ventricular esquerda e a espessura da parede cardíaca. ERT também melhora o sistema nervoso, gastrointestinal, dor e resultados de qualidade de vida. Como conclusão o trabalho mostrou que a TRE é um tratamento específico da doença para pacientes com doença de Fabry que pode proporcionar benefícios clínicos em vários desfechos e sistemas de órgãos. Melhores resultados podem ser observados quando o tratamento é iniciado em uma idade precoce, antes do desenvolvimento de danos nos órgãos, como doença renal crônica ou fibrose cardíaca. Evidência consolidada sugere um efeito da dose. Os dados descritos em pacientes do sexo masculino, juntamente com dados femininos e pediátricos, informam a prática clínica e os objetivos terapêuticos para o tratamento individualizado.

5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Atualmente, já existem duas terapias específicas para a doença de Fabry, usada em mais de 40 países no mundo. O nome é TRE- Terapia de Reposição Enzimática. Através da engenharia genética, duas empresas de biotecnologia produziram enzimas que atuam no organismo dos pacientes repondo as enzimas deficientes. As terapias são provenientes da tecnologia de DNA recombinante, que modifica geneticamente células para produção de enzimas. Atualmente, existem duas terapias de reposição enzimáticas disponíveis e aprovadas pela ANVISA para tratar a doença de Fabry. Uma delas é derivada de células humanas (princípio ativo Alfa-galsidase) e a outra de células de ovários de hamster chinês (princípio ativo Beta-galsidase), **porém não há nenhuma dessa TRE disponível no SUS.**

6. Sobre a liberação da ANVISA

FABRAZYME está registrada na ANVISA com nº 125430016

7. Sobre a incorporação pela CONITEC

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



A Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS) solicitou à CONITEC a análise do medicamento alfa-agalsidase e beta-agalsidase no tratamento da Doença de Fabry. Trata-se de uma solicitação do grupo elaborador do PCDT, que está em fase de elaboração. Alfa-agalsidase e beta-agalsidase são enzimas recombinantes, produzidas em células dos ovários de hamster chinês (beta-agalsidase) e a partir de células humanas (alfa-agalsidase). Os estudos avaliados pela CONITEC indicam que a Terapia de Reposição Enzimática (TRE) com alfa-agalsidase e beta-agalsidase tem benefícios na cardiomiopatia (maior causa de mortalidade desses pacientes) e no controle da dor neuropática (um dos principais problemas na vida diária daqueles com DF). Apesar das importantes limitações da produção de evidências em doenças raras, devido a fatores como pequeno número de pacientes estudados, diversidade da manifestação da doença e da severidade dos casos incluídos nos estudos, as evidências indicam que ambas as enzimas têm uma ação clínica semelhante e que ambas parecem ser seguras, pois não há relato de efeitos adversos graves na literatura avaliada. Atualmente não existe nenhum medicamento incorporado no SUS para o tratamento da doença de Fabry, portanto não foram calculados os custos referentes a substituição por outra linha de tratamento, foram verificados apenas os gastos adicionais decorrentes da aquisição da alfa-agalsidase e beta-agalsidase a serem disponibilizadas pelo SUS, para 100% dos pacientes. Os membros do plenário da CONITEC presentes na 64ª reunião ordinária, realizada no dia 08 de março de 2018, entenderam, pela análise da melhor evidência disponível, que ainda há incerteza em relação aos benefícios trazidos pelos medicamentos na mudança da história natural da doença e aos critérios que seriam utilizados para indicar o tratamento. Apontou-se ainda que há também incertezas quanto à intercambialidade entre as formas alfa e beta da enzima. Sendo assim, **o plenário da CONITEC recomendou inicialmente por unanimidade, emitir recomendação inicial não favorável à incorporação de agalsidase recombinante (forma alfa ou beta) no SUS. O assunto está agora em consulta pública para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.**

8. Do fornecimento da medicação pelo SUS

Embora as duas terapias de reposição enzimática para o tratamento da doença de Fabry estejam disponíveis no Brasil, aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ainda não existe nenhum programa para garantir o acesso ao tratamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS).



9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Atualmente não existe nenhum Protocolo clínico ou Diretriz Terapêutica específico para o tratamento da Doença de Fabry no SUS. O que existe são as DIRETRIZES PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS Portaria GM/MS nº 199 de 30/01/2014.

Conforme já informado, não há cura para doença e, portanto, são realizados tratamentos paliativos para controlar os sintomas e agravos no intuito dos pacientes manterem a qualidade de vida e as atividades diárias.

O SUS oferece as seguintes opções terapêuticas para tratamento dos sintomas e complicações da doença:

Angioqueratomas: podem ser destruídos por diferentes métodos:

04.01.01.0040 – Eletrocoagulação de lesão cutânea.

04.05.03.0037 – Crioterapia ocular

04.01.02.007-Exerese de cisto dermoide

Acroparestesias: O tratamento da dor crônica no âmbito do SUS é realizado de acordo com o Protocolo Clínico e diretrizes Terapêuticas (PCDT) Dor Crônica, por meio do qual são disponibilizados medicamentos analgésicos, antiinflamatórios, opioides, antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos.

Doença vascular cerebral e retiniana Realiza-se prevenção com agentes antiplaquetários ou anticoagulantes. A proteção vascular pode ser intensificada com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), ácido fólico e estatinas (fornecidas pelo

PCDT da dislipidemia para a prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite).

2017613 <https://sapiens.agu.gov.br/documento/29608490>

<https://sapiens.agu.gov.br/documento/29608490> 8/12 : Doença renal Controle da hipertensão arterial, diálise, até transplante renal. É indicado tratamento agressivo com

IECA ou com bloqueadores dos receptores da angiotensina para reduzir a proteinúria, além de procedimentos em casos mais complexos:

05.05.02.0017 / 05.05.02.0025 – Transplante renal.

03.05.01.0018 / 03.05.01.0026 – Diálise peritoneal intermitente. :

Doença cardíaca Controle das arritmias com drogas antiarrítmicas, marcapasso (quando houver indicação), até transplante cardíaco.

Pacientes com doença coronariana podem ser candidatos à revascularização coronária:

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



04.06.01.0935 – Revascularização miocárdica.

05.05.02.0041 – Transplante de coração.

04.06.01.0650 – Implante de marcapasso.

10. Custo da medicação

MEDICAMENTO	CUSTO DO MEDICAMENTO	QUANTIDADE DO MEDICAMENTO	VALOR DO TRATAMENTO ANUAL
Fabrazyme 35 mg	8.261,92	4 ampolas mês	396.572,16

11. Conclusões

EM RESPOSTAS AOS QUESTIONAMENTOS

a) há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?

-Sim. Um dos vários estudos publicados, de 10 anos de acompanhamento, documenta a eficácia da agalsidase beta (1 mg / kg / 2 semanas) em pacientes com doença de Fabry. A maioria dos pacientes permaneceu viva e livre de eventos. Os pacientes que iniciaram o tratamento em uma idade mais jovem e com menos envolvimento renal se beneficiaram mais da terapia. Os pacientes que iniciaram o tratamento em idades mais avançadas e / ou tinham doença renal avançada apresentaram progressão da doença.

b) há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

-Sim, porém não pelo SUS.

c) existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



-Apesar de a CONITEC ter dado parecer não favorável, a incorporação da medicação, por considerar que não existem dados de literatura suficientes que mostrem real benefício, trata-se de doença rara, onde vários trabalhos científicos comprovam melhora da qualidade de vida e redução dos prejuízos causados pela progressão da doença. Os tratamentos disponibilizados no Brasil pelo SUS, que são apenas para as complicações, muitas vezes podem se tornar mais caros e com pouca efetividade, dependendo do estágio em que a doença se encontra.

d) o fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

-Tem registro na ANVISA, FABRAZYME® nº 125430016, porém não é disponibilizado pelo SUS.

e) em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo disponibilizado pelo sistema público?

-Os tratamentos disponibilizados pelo SUS são paliativos e apenas para as complicações decorrentes da Doença de Fabry.

f) havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

-Não existe tratamento oficial alternativo, apenas paliativo e para as complicações da doença.

g) considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentada pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?

-Sim, a medicação requerida é uma das poucas existentes no mundo com comprovação científica que podem modificar evolução da doença e evitar complicações com grande morbidade e mortalidade para os pacientes.

12. Referências

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



1. RELATÓRIO PARA SOCIEDADE informações sobre recomendações de incorporação de medicamentos e outras tecnologias no SUS n. 87 publicado em março/2018 ALFA-AGALSIDASE E BETA-AGALSIDASE COMO TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NA DOENÇA DE FABRY. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC
2. PARECER n. 00285/2017/CONJURMS/CGU/AGU
3. DIRETRIZES PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS Portaria GM/MS nº 199 de 30/01/2014(*) Brasília – DF 2014 © 2014 Ministério da Saúde
4. [Long-term outcomes with agalsidase alfa enzyme replacement therapy: Analysis using deconstructed composite events.](#) Beck M, Hughes D, Kampmann C, Pintos-Morell G, Ramaswami U, West ML, Giugliani R. Mol Genet Metab Rep. 2017 Nov 9;14:31-35;
5. [Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis.](#) Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G, Ramaswami U, West M, Wijatyk A, Giugliani R; Fabry Outcome Survey Study Group. Mol Genet Metab Rep. 2015 Mar 5;3:21-7.
6. [Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment.](#) Kampmann C, Perrin A, Beck M. Orphanet J Rare Dis. 2015 Sep 29;10:125.
7. M. Beck, D. Hughes, C. Kampmann, S.Larroque, A. Mehta, G. Pintos-Morell, U. Ramaswami, M. West, A. Wijatyk, R.Giugliani, the Fabry Outcome Survey Study Group. **Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: a Fabry Outcome Survey analysis.** Mol. Genet. Metab. Rep., 3 (2015), pp. 21-27
8. D.P. Germain, J. Charrow, R.J. Desnick, N.Guffon, J. Kempf, R.H. Lachmann, R.Lemay, G.E. Linthorst, S. Packman, C.R.Scott, S. Waldek, D.G. Warnock, N. J.Weinreb, W.R. Wilcox **Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease.** J. Med. Genet., 52 (2015), pp. 353-358
9. C. Kampmann, A. Perrin, M. Beck **Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment.** Orphanet J. Rare Dis., 10 (2015), p. 125
10. A. Schwarting, F. Dehout, S. Feriozzi, M.Beck, A. Mehta, G. Sunder-Plassmann, European FOS Investigators **Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease.** Clin. Nephrol., 66 (2006), pp. 77



TJCE
Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará



NAT-JUS
Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

11. M. Beck, R. Ricci, U. Widmer, F. Dehout, A.G. de Lorenzo, C. Kampmann, A. Linhart, G. Sunder-Plassmann, G. Houge, U.Ramaswami, A. Gal, A. Mehta **Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment.** *Eur. J. Clin. Investig.*, 34 (2004), pp. 838
12. S. Feriozzi, J. Torras, M. Cybulla, K.Nicholls, G. Sunder-Plassmann, M. West- **The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy.** *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 7 (2012), pp. 60
13. D.P. Germain, J. Charrow, R.J. Desnick, N.Guffon, J. Kempf, R.H. Lachmann, R.Lemay, G.E. Linthorst, S. Packman, C.R.Scott, S. Waldek, D.G. Warnock, N. J.Weinreb, W.R. Wilcox **Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease.** *J. Med. Genet.*, 52 (2015), pp. 353
14. M. Beck, R. Ricci, U. Widmer, F. Dehout, A.G. de lorenzo, C. Kampmann, A. Linhart, G. Sunder-Plassmann, G. Houge, U.Ramaswami, A. Gal, A. Mehta **Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment.** *Eur. J. Clin. Investig.*, 34 (2004), pp. 838
15. M. Beck, D. Hughes, C. Kampmann, S.Larroque, A. Mehta, G. Pintos-Morell, U .Ramaswami, M. West, A. Wijatyk, R.Giugliani, the Fabry Outcome Survey Study Group **Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: a Fabry Outcome Survey analysis.** *Mol. Genet. Metab. Rep.* 3 (2015), pp. 21-27
16. R. Schiffmann, D.G. Warnock, M.Banikazemi, J. Bultas, G.E. Linthorst, S.Packman, S.A. Sorensen, W.R. Wilcox, R.J.Desnick **Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy.** *Nephrol. Dial. Transplant.*, 24 (2009), pp. 2102-2111
17. Wraith E., Tylki-Szymanska A., Guffon N. et al. Safety and Efficacy of Enzyme Replacement Therapy with Agalsidase Beta: An International, Open-label Study in Pediatric Patients with Fabry Disease. *The Journal of Pediatrics.* 2008:564-570.
18. Christine M. Eng, Nathalie Guffon, William R. Wilcox, et al. Safety and Efficacy of Recombinant Human α - Galactosidase a Replacement Therapy in Fabry's Disease. *N. Engl. J Med.* 2001; 345(1): 9- 16.
19. William R. Wilcox, Maryam Banikazemi, Nathalie Guffon, et al. Long –Term Safety and Efficacy of Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 75: 65–74.
20. Germain DP, Arad M, Burlina A, Elliott PM, Falissard B, Feldt-Rasmussen U, Hilz MJ, Hughes DA, Ortiz A, Wanner C, et al. Mol The effect of enzyme repla-

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



- enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts *Genet Metab.* 2019 Mar; 126(3):224-235. Epub 2018 Sep 2.
21. Spada M, Baron R, Elliott PM, Falissard B, Hilz MJ, Monserrat L, Tøndel C, Tylki-Szymańska A, Wanner C, Germain. 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. *DP.Mol Genet Metab.* 2019 Mar; 126 (3):212-223. Epub 2018 Apr 26.