



NOTA TÉCNICA NÚMERO 497

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Emilio de Medeiros Viana

15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0260933-12.2020.8.06.0001

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:

27/10/2020

Data do Parecer: 06/11/2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas -----	2
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	3
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	7
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	7
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	8
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	8
8. Custo do tratamento -----	10
9. Conclusões -----	10
10. Sobre as perguntas formuladas -----	11
11. Referências -----	14



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Avaliação tecnológica do uso do medicamento **beta-agalsidase** (Fabrazyme®) em aplicações quinzenais de 70 mg alternadas com 105 mg para paciente de 34 anos com doença de Fabry manifesta por insuficiência renal crônica dialítica, disfunção cardíaca e alteração oftalmológica.

2) Considerações teóricas

A doença de Fabry é uma esfingolipidose de herança ligada ao X, na qual os pacientes apresentam atividade deficiente da enzima lisossômica α -galactosidase A (α GAL-A). A deficiência da α GAL-A leva ao acúmulo de glicoesfingolipídios, principalmente o globotriaosilceramida (GL-3 ou Gb3), em todo o organismo. A alteração genética manifesta-se em todos os subtipos celulares, mas o grau de envolvimento varia muito entre os diferentes tipos de células e órgãos, refletindo a heterogeneidade das diferentes taxas de metabolismo de esfingolipídios nas diversas células e tecidos do nosso corpo.

No Brasil não há estudos sobre incidência ou prevalência da doença de Fabry. Em estudos realizados no Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia e Países Baixos, a prevalência da doença é estimada de 0,21 a 0,85 casos por 100.000 habitantes.

O GL-3 se acumula em especial nas células do epitélio renal, nas células endoteliais vasculares, células do músculo liso, cardiomiócitos e nos neurônios do sistema nervoso autônomo. A doença é, portanto, sistêmica, e manifesta-se com insuficiência renal, doença cardíaca, doença cerebrovascular, neuropatia periférica, perdas sensoriais, perdas auditivas, lesões de pele típicas (angioqueratomas) e distúrbios gastrointestinais (como diarreia e dor abdominal). Outros achados comuns são córnea verticilada; hipo ou anidrose; e intolerância ao calor, ao frio e ao exercício.

A manifestação mais comum da doença de Fabry é a neuropatia dolorosa. O quadro inclui acroparestesias intermitentes, as denominadas crises de Fabry, que cursam com dor aguda que duram de horas a dias. Os achados neuropatológicos



indicam que a dor é resultado da neurodegeneração das fibras nervosas das raízes dos gânglios dorsais, associadas à degeneração axonal das fibras curtas. Na forma clássica da doença (a mais frequente), os pacientes iniciam com acroparestesias entre os 5 e 10 anos de idade.

Na maioria dos casos da doença de Fabry, os pacientes desenvolvem doença renal e cardíaca graves na idade adulta. As alterações cardíacas incluem: hipertrofia ventricular esquerda, doença valvular (particularmente insuficiência mitral), doença arterial coronariana e anormalidades de condução, levando com o tempo à insuficiência cardíaca, arritmias e infarto agudo do miocárdio. O envolvimento dos podócitos nos glomérulos renais leva a proteinúria e hematuria, geralmente detectadas na adolescência.

O comprometimento destes diferentes órgãos e sistemas tem frequentemente um caráter evolutivo, de forma que, entre a terceira e quinta décadas de vida, a maioria dos indivíduos apresenta doença renal e cardíaca graves. Por sua vez, a disfunção renal progressiva leva à necessidade de diálise e transplante. A doença cerebrovascular também é frequente nesta população e apresenta-se como lesões na substância branca, parestias, vertigem, acidente vascular encefálico precoce e ataques isquêmicos transitórios. A insuficiência renal e a doença cardíaca representam as principais causas de morbidade e mortalidade nestes indivíduos e contribuem para redução da expectativa de vida, que é de cerca de 50 anos nos homens e 70 anos nas mulheres.

3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

Como a doença de Fabry é multissistêmica, requer manejo abrangente. Até o início dos anos 2000 o tratamento era inteiramente sintomático e focado no manejo das complicações advindas da doença, incluindo o uso de medicamentos para sintomas, como as dores de origem neuropática, e procedimentos como hemodiálise para aqueles pacientes com doença renal em estágio final.



O tratamento específico direcionado à causa primária da doença de Fabry apenas foi disponibilizado no início deste século, na forma da terapia de reposição enzimática (TRE) com a enzima recombinante da α GAL-A. Duas formas de enzimas recombinantes estão disponíveis comercialmente: alfa-agalsidase e beta-agalsidase, ambas com registro no Brasil. Segundo os estudos disponíveis, as enzimas recombinantes agiriam nos órgãos e sistemas mais frequentemente comprometidos pela doença, algo até então inexistente.

A atividade da TRE foi investigada em numerosos estudos clínicos. Metanálise de Alegria et al publicada em 2012 avaliou 10 estudos clínicos randomizados em que o agente medicamentoso foi comparado com placebo, em um total de 187 pacientes. Os autores identificaram melhora na dor neuropática, na hipertrofia do ventrículo esquerdo e nos níveis de GL-3 entre os pacientes submetidos à TRE. Não foram encontradas, por sua vez, associações definidas entre o uso do tratamento e melhora da função renal, proteinúria, alterações na citoarquitetura renal, performance cardiopulmonar ou pressão diastólica.

Na metanálise da Cochrane de El Dib et al foram incluídos 9 estudos e 351 pacientes. Dois estudos incluídos compararam a alfa-agalsidase ao placebo, um dos quais relatou melhora de dor e qualidade de vida relacionada à dor entre os pacientes tratados. Morte não foi um desfecho de interesse em nenhum dos dois estudos. Por sua vez, não houve diferença de sobrevida nos três estudos que compararam beta-agalsidase ao placebo.

Na revisão sistemática de Rombach et al, concluiu-se que a hipertrofia de ventrículo esquerdo foi reduzida ou estabilizada em mulheres tratadas com TRE, mas não em homens; já na metanálise de Alegria, identificou-se um efeito benéfico da TRE sobre a hipertrofia de câmaras esquerdas. As metanálises e revisões sistemáticas também encontraram benefício da TRE na melhora da dor neuropática. Tem-se reportado, ainda, melhora da qualidade de vida dos doentes tratados com o medicamento.



Por outro lado, não há dados conclusivos quanto a efeito protetor da TRE em complicações vasculares ou renais da doença de Fabry ou quanto a impacto no risco de morte. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à ocorrência de morte na comparação com placebo após 35 meses de TRE. No único estudo randomizado em que se avaliaram eventos cerebrovasculares, não houve redução estatisticamente significativa de eventos com beta-agalsidase em comparação com placebo.

TRE parece reduzir o declínio da função renal em pacientes com menor comprometimento do órgão, mas o benefício é menor em pacientes com doença renal mais avançada. De fato, diversos estudos clínicos não identificaram melhora da função renal com o uso da reposição enzimática.

O benefício da TRE em pacientes com insuficiência renal dialítica, como no caso da parte autora, é suportado por evidências de qualidade limitada e deve ser pesado junto ao custo do tratamento. Um estudo com nove pacientes em diálise tratados por dois anos com beta-agalsidase encontrou uma redução da taxa de crescimento da massa ventricular em relação aos dois anos anteriores, além de melhora da intolerância ao calor, dos sintomas gastrintestinais e das acroparestesias na maior parte dos pacientes. Outro estudo com três pacientes transplantados renais identificou melhora de dor e da morfologia cardíaca.

Baseado no menor benefício da TRE no paciente com disfunção renal estabelecida, o Grupo Europeu de Melhor Prática Renal (ERBP) recomenda que TRE não seja iniciada em pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 60 mL/min, a menos que o paciente tenha outros sintomas que exijam tratamento.

A recorrência da doença de Fabry no enxerto renal normalmente não é esperada, uma vez que se espera que as células do doador tenham atividade normal de α GAL-A. Contudo, acúmulo de GL-3 de significado funcional indeterminado pode ser encontrado alguns anos após o transplante.



Os eventos adversos mais frequentes da reposição enzimática são de intensidade leve e consistem, mais comumente, em reações infusionais. Nesta revisão conclui-se ainda que essas reações foram significativamente mais comuns com a beta-agalsidase.

Parece não haver diferença clinicamente relevante entre as duas enzimas recombinantes de α GAL-A disponíveis no Brasil. Em dois estudos que compararam a alfa-agalsidase e a beta-agalsidase, não houve diferença significativa em nenhum dos desfechos pesquisados. Em uma metanálise de sete estudos que fizeram uma avaliação do uso sequencial das duas enzimas, não se observou alteração significativa na taxa de filtração glomerular após a mudança da beta-agalsidase para alfa-agalsidase. Por outro lado, houve uma redução da massa ventricular esquerda após a troca para a forma alfa, com tendência à significância (diferença média -4,2; IC 95% -8,66 a -0,25). Entretanto, não se pode atribuir esta melhora da hipertrofia da cardíaca à introdução da alfa-agalsidase, uma vez que a diferença pode se dever ao maior tempo de uso da terapia de reposição enzimática. Apesar de haver discussões sobre a intercambialidade das enzimas beta e alfa-agalsidase, a literatura médica indica que, no que tange aos benefícios ou à toxicidade do tratamento, as duas formas enzimáticas podem ser consideradas semelhantes.

Em resumo, as evidências indicam a possibilidade de retardo na progressão de algumas complicações com o uso de TRE em pacientes com Doença de Fabry, em particular na dor neuropática e na cardiopatia secundária, que são a principal causa de prejuízo à qualidade de vida e de mortalidade, respectivamente, em pacientes com a doença. As duas apresentações da enzima têm ação clínica semelhante e são seguras, não havendo relato de efeitos adversos graves na literatura avaliada. Por outro lado, há incertezas quanto à extensão do benefício da TRE, à duração do efeito protetor e à existência de subgrupos onde o tratamento teria maior impacto. Embora o momento ideal de uso seja pouco claro, costuma-se recomendar o tratamento antes do desenvolvimento das complicações da doença ou quando este comprometimento é ainda inicial.



Outras possibilidades terapêuticas além da terapia de reposição enzimática para a doença de Fabry vêm sendo estudadas. No Brasil há um segundo agente aprovado para o tratamento específico da Doença de Fabry, o migalastate, que está associado a um aumento substancial da atividade enzimática de α GAL-A. Apenas indivíduos com variantes específicas de α GAL-A e com taxa de filtração glomerular superior a 30 mL/min são candidatos à terapia com migalastate. A variante presente no teste genético da parte autora, c.939G>C;p. (Lys213Asn), não foi testada nos estudos clínicos que avaliaram a migalastate, de forma que o migalastate não teria eficácia comprovada neste caso.

4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	FABRAZYME®
Princípio ativo	beta-AGALSIDASE
Registro ANVISA	183260331
Vencimento do registro	04/2030
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico	Não
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável de 35 mg ou 5 mg Uso intravenoso
Laboratório	SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA
Indicação conforme bula	<ul style="list-style-type: none"> tratamento de longo prazo da reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry..

*<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351189509201951/?nomeProduto=fabrazyme> (Acesso 02 nov 2020)

5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Em março de 2018, os membros do plenário da CONITEC entenderam que “há bastante incerteza em relação aos benefícios trazidos pelos medicamentos [alfa-agalsidase e beta-agalsidase] na mudança da história natural da doença e [em



relação] aos critérios que seriam utilizados para indicar o tratamento”. Citou-se a necessidade de que fossem definidos critérios preditores de maior benefício do tratamento, tais como a melhor idade para início, o estágio da doença e as doses eficazes das enzimas que seriam utilizadas. Por fim, ressaltou-se a “incerteza quanto a possíveis critérios de exclusão ao tratamento (...), em um contexto de alta magnitude de impacto orçamentário associado à oferta de tratamento com essas enzimas”. Após consulta pública, a CONITEC recomendou não incorporar alfa-agalsidase e beta-agalsidase ao SUS, com a sugestão de que fosse aberta nova demanda para definir melhor os subgrupos com maior probabilidade de se beneficiar pelo tratamento de reposição enzimática.

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

Não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da doença de Fabry no Sistema Único de Saúde.

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS não disponibiliza um tratamento específico para o manejo da doença de Fabry. Há acesso, por outro lado, a tratamentos dirigidos para o controle dos sintomas e das complicações da doença por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, sob Gestão Municipal, como os citados abaixo:

Controle da dor:

Analgésicos e antipiréticos (dipirona sódica e paracetamol);

Anti-inflamatórios não-esteroides (ácido acetilsalicílico e ibuprofeno);

Anti-inflamatórios esteroides (acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona, dexametasona, fosfato sódico de prednisolona e prednisona).

Tratamento de náuseas e vômitos:

Ondansetrona 4 mg e 8 mg.



Tratamento da hipertensão arterial, cardiopatia e da proteinúria e prevenção do declínio da função renal:

Enalapril 5, 10 e 20 mg e captopril 25 mg (inibidores da ECA);
Losartana 50 mg (antagonistas de receptores de angiotensina);
Anlodipino 5 e 10 mg e verapamil 80 e 120 mg (bloqueadores de canais de cálcio);
Propranolol 10 e 40 mg, metoprolol 25, 50 e 100 mg, atenolol 50 e 100 mg e metildopa 250 mg (bloqueadores adrenérgicos);
Furosemida 40 mg, espironolactona 25 e 100mg e hidroclorotiazida 12,5mg e 25mg (diuréticos);
Carvedilol 3,125, 6,25, 12,5 e 25 mg, amiodarona 200 mg, propafenona 150 e 300 mg, hidralazina 25 e 50mg, isossorbida e digoxina 0,25mg.

Tratamento dos sintomas gastrointestinais:

Hidróxido de alumínio (comprimido 230 e 300mg, suspensão 61,5mg/ml);
Omeprazol 20mg;
Ranitidina 150mg;
Metoclopramida (comprimido 10mg, solução injetável 5mg/ml e solução oral 4mg/ml).

Tratamento antitrombótico:

Antiagregante plaquetário como o ácido acetilsalicílico;
Varfarina 1 e 5mg;
Heparina sódica 5.000UI/0,25ml solução injetável;

Tratamento da dislipidemia:

Sinvastatina 10, 20 e 40mg.

Tratamento da doença renal terminal:

Transplante renal.



O medicamento beta-agalsidase não integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020 e não faz parte de nenhum programa de medicamentos da Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde.

8) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 02/10/2020.

TABELA DE PREÇOS (R\$)					
BETA-AGALSIDASE	ICMS 0%			Custo mensal estimado [§]	Custo anual médio estimado [§]
	PF	PMC	PMVG [#]		
FABRAZYME 35 mg PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML	10.682,34	14.767,71 [¶]	8.536,26	43.274,09	519.289,15

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

*Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. Comunicado nº 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.

¶Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Resolução no. 03 de 4/5/2009.

§O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

9) Conclusões

A parte autora é portadora de doença de Fabry manifesta por insuficiência renal crônica dialítica, disfunção cardíaca e alteração oftalmológica. O manejo da doença de Fabry consiste no tratamento específico voltado para a reposição da enzima de que o paciente carece e em medidas de suporte para minimizar as complicações da doença. A reposição enzimática com beta-agalsidase tem papel definido no manejo da doença por reduzir as crises de dor e a cardiopatia secundária. O impacto do tratamento com beta-agalsidase na função renal é controverso e menos consistente nos doentes com disfunção renal estabelecida, como no caso da parte autora. Caso o doente se submeta a transplante renal, terapia disponível no SUS e, segundo o relato do médico-



assistente, em consideração, o risco de recidiva no enxerto é considerado baixo. Os estudos clínicos não mostraram impacto em sobrevida do tratamento com terapia de reposição hormonal. O custo anual do tratamento é estimado em R\$ 519.289,15. A CONITEC não recomendou a incorporação do medicamento ao sistema público de saúde.

10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? O medicamento fora desenvolvido para o tipo de doença da parte autora ou trata-se de utilização a título de Off Label? Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Há contraindicação para a parte autora?

Sim, há evidência científica. Sim, foi desenvolvido para a doença da parte autora. Não há cura para a doença de Fabry, de modo que o objetivo do tratamento é minimizar as complicações da doença e melhorar a qualidade de vida. O medicamento é contraindicado se houver evidência clínica de hipersensibilidade à beta-agalsidase ou a qualquer outro componente da fórmula. Não há evidência de contraindicação para a parte autora.

b) Há algum critério/classificação, como, por exemplo, a ECOG, de estado de saúde do portador dessa doença? Se sim, qual seria a classificação da parte autora nesse critério?

A classificação de ECOG não se aplica no presente caso.

c) O SUS fornece algum tratamento para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, quais? Já foram todos utilizados pela parte autora? Há possibilidade de substituição do medicamento pleiteado por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?



Sim; favor observar a resposta ao item 7, “Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS”, na página 8. Não há informação pelo médico assistente quanto a quais medicamentos já foram utilizados. Não há medicamento com o mesmo mecanismo de ação disponível no SUS. Há, por outro lado, agentes oferecidos pelo sistema público que minimizam os sintomas e as complicações da doença, como citado acima.

d) O fármaco prescrito somente prolonga a vida do paciente ou, além de prolongar, melhora a saúde e a qualidade de vida do mesmo? Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Não há evidência em literatura médica quanto a prolongamento de vida com o uso do medicamento solicitado. A beta-agalsidase está associada a redução de crises de dor, a melhora do declínio da função cardíaca e a melhor qualidade de vida. O benefício da droga na função renal de pacientes com insuficiência renal dialítica, como no caso da parte autora, parece menor que nos demais pacientes. No caso de o paciente ser submetido a transplante renal, o risco de comprometimento subsequente da função do enxerto pela doença é considerado pequeno.

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

Sim, tem registro na ANVISA. Não é disponibilizado pelo SUS.

f) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?

Sim, há tratamentos que minimizam as complicações e os sintomas da doença. Favor observar a resposta ao item 7, “Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS”, na página 8.

g) Existem outros fármacos que tenham a mesma eficiência e eficácia do que aquele que aqui fora solicitado? Existem outros fármacos mais baratos, mesmo que não disponibilizados pelo SUS, e que tenha registro na ANVISA?

Evidências de qualidade discutível sugerem que o tratamento citado pode reduzir crise de dor e evitar complicações cardíacas, quando comparado com o tratamento padrão.



Contudo, não há impacto em sobrevida estabelecido. Há fármacos mais baratos para controle das complicações da doença disponíveis no SUS, como citado no item 7.

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

Favor observar a resposta ao item g, acima.

i) Qual seria o custo anual com o tratamento requerido pelo paciente? Atentando-se para a prescrição do médico da parte autora.

O custo anual estimado é de R\$ 519.289,15.

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

Considerando os dados clínicos expostos anteriormente, a existência de terapias alternativas à solicitada, o entendimento prévio da CONITEC e da maioria das notas técnicas do NATJUS-CE e e-NATJUS e o fato de a parte autora do presente caso ter insuficiência renal dialítica estabelecida, cenário em que o benefício do tratamento é menor, o entendimento da presente nota técnica é que o medicamento não é imprescindível no caso discutido.

k) Há diferenças entre a conclusão a que chegou o NATJUS local e aquela ofertada pelo e-NATJUS, do CNJ, que ensejou as NTs n.ºs 36212 e 169103? Quais? Qual a razão de eventual divergência?

Notas técnicas sobre a beta-agalsidase foram identificadas anteriormente no sistema e-NATJUS e no banco de notas do NATJUS-CE. As NTs no. 278 e 415 concluem que o medicamento não é imprescindível, ao passo que a NT no. 270 entende que "a medicação requerida é uma das poucas (...) que podem modificar evolução da doença e evitar complicações com grande morbidade e mortalidade para os pacientes".



Controvérsia também é encontrada nos pareceres do sistema e-NATJUS: as NTs. no. 106, 3621 e 16910 desfavorecem a disponibilização do medicamento, enquanto as NTs. no. 15724 e 19113 posicionam-se de forma favorável. Entende-se que a discordância se deve a aspectos subjetivos da análise do caso. Pelos motivos apontados no item j acima, o entendimento da presente nota técnica é que o medicamento não é imprescindível no caso discutido.

11) Referências

Brasil. Brasil, 2018. Relatório de recomendação. Alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry. CONITEC. Brasil, 2018.

EL Dib, Regina, Gooma, Huda, Carvalho, Raíssa Pierri, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, no 7.

KAMPMANN, Christoph, PERRIN, Amandine, et BECK, Michael. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet journal of rare diseases*, 2015, vol. 10, no 1, p. 125.

ELLIOTT, Perry M. et al. Why systematic literature reviews in Fabry disease should include all published evidence. *European journal of medical genetics*, p. 103702, 2019.