



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



Alfagalsidase para doença de fabry

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	4
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	4
Critérios de inclusão e de seleção -----	4
Definição das estratégias e realização das buscas -----	5
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	6
Síntese dos resultados -----	9
Conclusão -----	9
Referências -----	9
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	10
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	10
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	10

Resumo Executivo

Tecnologia

Alfagalsidase é uma proteína que ajuda a degradar globotriaosilceramida (Gb3) e que impede a sua acumulação nas células do organismo.

Indicação

Terapia de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry.

Pergunta

A alfagalsidase é eficaz no tratamento da doença de Fabry?

Métodos

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (via Pubmed), The Cochrane Library e NICE Evidence Search.

Resultados

De um total de 60 referências, realizou-se leitura completa de nove artigos, em que duas revisões sistemáticas com metanálise se destacaram e foram utilizadas nesta resposta rápida. Os resultados agregados da comparação entre alfagalsidase e placebo apresentaram igualdade estatística na concentração de Gb3 e na qualidade de vida relacionada à dor.

Conclusão

Os resultados sugerem que os benefícios da terapia com alfagalsidase para prevenir complicações relacionadas à doença de Fabry ainda precisam ser estabelecidos.

Contexto

A doença de Fabry (também denominada como doença de Anderson-Fabry) é uma doença rara de depósito lisossômico, ligada ao cromossoma X, na qual pacientes acometidos pela doença apresentam deficiência ou ausência da enzima lisossômica α -galactosidase A⁽¹⁻³⁾. A redução ou a ausência da atividade dessa enzima leva ao acúmulo progressivo de glicoesfingolipídeos (componentes da membrana das células) no plasma e nas células de vários órgãos (principalmente na pele, rins, coração, olhos e sistema nervoso). A doença é multissistêmica, ou seja, atinge vários órgãos e sistemas.

A terapia específica para a doença de Fabry é a terapia de reposição enzimática, proveniente da tecnologia de DNA recombinante, que modifica geneticamente células para produção de enzimas. Atualmente, existem duas terapias de reposição enzimática disponíveis e aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para tratar a doença de Fabry. Uma delas é derivada de células humanas (princípio ativo alfagalsidase) e a outra de células de ovários de hamster chinês (princípio ativo betagalsidase)^(4,5).

O objetivo principal desta revisão rápida é analisar a eficácia clínica da alfagalsidase no tratamento de pacientes diagnosticados com doença de Fabry.

Registro da tecnologia na Anvisa

Na Anvisa, a alfagalsidase está registrada para terapia crônica de reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry e possui apenas um registro, com nome comercial de Replagal ⁽⁵⁾.

Nome comercial: Replagal

Princípio ativo: Alfagalsidase

Apresentações: 3,5 mg/3,5 mL, solução injetável para infusão

De acordo com a tabela de Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), a alfagalsidase é comercializada na seguinte apresentação - ICMS (0%): - 1 mg/mL solução injetável – frasco ampola 3,5 mL – R\$ 3.628,16

Estágio de incorporação ao SUS

O medicamento Replagal foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e encontra-se em análise após consulta pública para incorporação no elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename).

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Esse medicamento não está disponível nos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>

Pergunta

A alfagalsidase é eficaz no tratamento de pacientes diagnosticados com doença de Fabry?

P: Pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry

I: Alfagalsidase

C: Nenhum tratamento

O: Morte, redução da escala da dor, número de eventos adversos do tratamento e qualidade de vida

S: Ensaios clínicos randomizados ou revisões sistemáticas

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Foram consideradas elegíveis para inclusão revisões sistemáticas com metanálise e ensaios clínicos randomizados não contemplados nas revisões sistemáticas, cujo delineamento da avaliação tenha incluído um grupo de pacientes com doença de Anderson-Fabry, tratados com alfagalsidase *versus* nenhum tratamento. Foram considerados estudos realizados nos idiomas inglês, espanhol e português. Nenhuma restrição em relação ao país ou data de publicação foi imposta. A seleção das evidências priorizou os estudos mais recentes, com maior número de desfechos e com melhor delineamento (ensaios clínicos randomizados, coortes, demais estudos observacionais).

Definição da estratégia e realização das buscas

A busca na literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), The Cochrane Library e NICE Evidence Search, em 3 de novembro de 2017, conforme estratégias baseadas nos termos do acrônimo PICOT e apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca e resultados obtidos segundo as bases de dados utilizadas

Base	Estratégias	Identificados	Resultados
Pubmed	agalsidase (“randomized”[ti] or “randomised”[ti] or “systematic review”[ti] or “overview”[ti] or cochrane)	12	0
The Cochrane Library	“Fabry Disease” AND “agalsidase”	34	1
NICE Evidence Search	“Fabry Disease” AND “agalsidase”	14	1
TOTAL		60	2

^a Filtro para *Health Technology Assessments*

Seleção das evidências

Foram identificadas 60 referências com as estratégias de busca descritas. Após seleção com base na leitura dos títulos e resumos, 58 referências foram excluídas por não serem relevantes, duplicadas ou não se adequarem ao objetivo proposto, e dois estudos foram selecionados para compor esta revisão de resposta rápida (duas revisões sistemáticas)^(6,7).

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas selecionadas foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)*¹ e estão apresentadas na Tabela 3.

¹ Disponível em: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

Evidências

As características e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Características e sumário das evidências selecionadas

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
El Dib R <i>et al.</i> , (2016) ⁽⁶⁾	Avaliar a eficácia e segurança da terapia de reposição enzimática em comparação com outras intervenções, placebo ou nenhuma intervenção, para o tratamento da doença de Anderson-Fabry.	Revisão sistemática com metanálise.	<p>Desfechos primários</p> <p>» Alterações na concentração de globotriaosilceramida (Gb3) no plasma e tecido</p> <p>Os resultados mostraram que em seis meses (final do tratamento) não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à concentração plasmática de Gb3, a diferença da média (DM) agrupada foi: -2,07 (IC 95% -6,64 a 2,50). Também não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento em relação às subcategorias: sedimento urinário Gb3, DM -812,00 (IC 95% -1897,83 a 273,83); e rim, DM -2,50 (95% IC -9,47 a -4,47). Foi observada uma diferença estatisticamente significativa nos níveis de Gb3 no miocárdio em três meses e até seis meses, DM 0,07 (IC 95% -0,35 a 0,49).</p> <p>» Dor</p> <p>Inventário breve de dor: um estudo avaliou esse desfecho. Uma diferença estatisticamente significativa favorecendo os participantes do grupo intervenção foi observada em todos os subgrupos analisados.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mais de um mês e até três meses, DM -2,10 (IC 95% -3,79 a -0,41); • Mais de três meses e até cinco meses, DM -1,90 (IC 95% -3,65 a -0,15); • Mais de cinco meses e até seis meses, DM -2,00 (IC 95% -3,66 a -0,34). 	Doenças raras tem a população disponível limitada. A doença de Fabry é uma doença crônica de longo prazo, sendo necessário um longo período de acompanhamento. A dor geralmente não aparece nos testes. Sabe-se que a maioria dos casos de dor se resolve espontaneamente, mesmo na ausência de qualquer tratamento, e a dor é um desfecho subjetivo, que depende dos autorrelatos fornecidos pelos participantes.	Score AMSTAR: 9/11

Continua

Continuação

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
El Dib R et al., (2016) ⁽⁶⁾			<p>Qualidade de vida relacionada à dor um estudo avaliou esse desfecho. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas subcategorias estudadas em mais de um mês e até três meses, DM -0,90 (IC 95% -2,73 a 0,93) e acima de três meses e até cinco meses, DM -1,80 (95 % CI -3,77 a 0,17). No entanto, com mais de cinco meses e até seis meses, observou-se uma diferença significativa que favorecia a alfagalsidase, DM -2,10 (IC 95% -3,92 a -0,28).</p> <p>Desfechos secundários</p> <p>» Efeito da terapia na função renal: O <i>clearance</i> de creatinina e a depuração de insulina foram usados para estimar a taxa de filtração glomerular. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas subcategorias: <i>clearance</i> de creatinina no final do tratamento (até seis meses) e depuração de insulina (até seis meses), respectivamente, DM 10,30 (95% IC -15,37 a 35,97) e DM -0,50 (IC 95% -21,36 a 20,36).</p> <p>» Parâmetros ecocardiográficos Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à espessura média da parede ventricular esquerda, DM -0,79 (IC 95% - 3,62 a 2,04); diâmetro interno do ventrículo esquerdo (diastólico), DM - 3,70 (IC 95% -11,73 a 4,33); diâmetro interno do ventrículo esquerdo (sistólico), DM -2,70 (IC 95% -9,91 a 4,51); e fração de ejeção do ventrículo esquerdo, DM 1,88 (IC 95% -4,68 a 8,44).</p>	<p>Doenças raras tem a população disponível limitada.</p> <p>A doença de Fabry é uma doença crônica de longo prazo, sendo necessário um longo período de acompanhamento.</p> <p>A dor geralmente não aparece nos testes. Sabe-se que a maioria dos casos de dor se resolve espontaneamente, mesmo na ausência de qualquer tratamento, e a dor é um desfecho subjetivo, que depende dos autorrelatos fornecidos pelos participantes.</p>	
El Dib R et al., (2017) ⁽⁷⁾	Avaliar a eficácia e segurança da terapia de reposição enzimática no tratamento de doença de Fabry.	Revisão sistemática com metanálise.	<p>Mortalidade As proporções combinadas para mortalidade por todas as causas foram: análise primária (6 estudos de coorte) com um total de 344 pacientes, 9% [IC 95% 0,03, 0,16; $I^2 = 68,9\%$, $p = 0,0066$]; análise de sensibilidade excluindo crianças (4 estudos de coorte) com um total de 309 pacientes, 12% [IC 95% 0,06, 0,20; $I^2 = 62,2\%$, $p = 0,0475$]. Embora a taxa de mortalidade por todas as causas na análise primária tenha sido maior nos pacientes não tratados (10,8%) versus (9%) no grupo alfagalsidase, não houve diferença significativa entre os grupos, devido a seus ICs se sobreporem.</p>	A principal limitação do estudo está relacionada com a natureza da doença rara. Assim, a população disponível para o estudo era limitada e, em alguns estudos, o acompanhamento a longo prazo não estava disponível.	Score AMSTAR: 7/11

Conclusão

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
El Dib R <i>et al.</i> , (2017) ⁽⁷⁾			<p>Complicações renais As proporções combinadas de complicações renais foram: análise primária (6 estudos de coorte) com um total de 168 pacientes, 15,3% [IC 95% 0,048, 0,303; $I^2 = 77,2\%$, $p = 0,0005$]; análise de sensibilidade excluindo crianças (5 estudos de coorte) com um total de 152 pacientes, 16,8% [IC 95% 0,041, 0,356; $I^2 = 81,4\%$, $p = 0,0002$]. No grupo de pacientes não tratados (11 estudos de coorte) com um total de 1.698 pacientes, a proporção foi: 21,4% [IC 95% 0,1522, 0,2835; $I^2 = 89,6\%$, $p < 0,0001$]. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a alfacalsidase e pacientes não tratados, já que seus ICs se sobrepuseram.</p> <p>Complicações cardiovasculares As proporções agrupadas para complicações cardiovasculares foram: análise primária (4 estudos de coorte) com um total de 524 pacientes, 28% [IC 95% 0,07, 0,55; $I^2 = 96,7\%$, $p < 0,0001$]; análise de sensibilidade excluindo crianças (3 estudos de coorte) com um total de 426 pacientes, 35% [IC 95% 0,11, 0,65; $I^2 = 95,1\%$, $p < 0,0001$]. Em pacientes não tratados (14 estudos de coorte com 5.854 pacientes) a proporção foi: 26,2% [IC 95% 0,149, 0,394; $I^2 = 98,8\%$, $p < 0,0001$]. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a alfacalsidase e os pacientes não tratados, já que seus ICs se sobrepuseram.</p> <p>Complicações cerebrovascular As proporções agrupadas para complicações cerebrovasculares foram: análise primária (7 estudos de coorte) com um total de 461 pacientes, 11,1% [IC 95% 0,058, 0,179; $I^2 = 70,5\%$, $p = 0,0024$]; análise de sensibilidade excluindo crianças (5 estudos de coorte) com um total de 339 pacientes, 10,5% [IC 95% 0,043, 0,190; $I^2 = 71,2\%$, $p = 0,0077$]. No grupo de pacientes não tratados (15 estudos de coorte) com um total de 5.544 pacientes, a proporção de complicações cerebrovasculares foram: 17,8% [IC 95% 0,123, 0,240; $I^2 = 95,2\%$, $p < 0,0001$]. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a alfacalsidase e os pacientes não tratados, uma vez que seus ICs se sobrepuseram.</p>	<p>Outra limitação é que nossa análise demonstra uma heterogeneidade significativa no desfecho clínico. Explicações para essa heterogeneidade poderiam ser tanto diversidades clínicas quanto metodológicas. Os estudos diferiram consideravelmente na sua seleção de pacientes (isto é, fenótipo, ou mais frequentemente, estudos que não especificaram o tipo de Fabry), gravidade da doença de base (por exemplo, diferentes comorbidades associadas) e regimes de terapia de reposição enzimática (ou seja, alfa, beta).</p>	

ISRN: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; OR: odds ratio; RS: Revisão Sistemática; ECRs: Ensaios Clínicos Randomizados; RR: Risco Relativo; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; MADRS: *Montgomery and Asberg Rating Scale*; CDRS-R: *Children's Depression Rating Scale-Revised*; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Estudos	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
El Dib R <i>et al.</i> , (2016) ⁽⁶⁾	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	N	9
El Dib R <i>et al.</i> , (2017) ⁽⁷⁾	S	S	N	S	N	S	N	S	S	S	N	7

Legenda: N: não; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Síntese dos resultados

Os resultados agregados da comparação entre alfagalsidase *versus* placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa na maioria dos desfechos analisados. Em vista desses resultados, os benefícios da terapia com alfagalsidase para prevenir complicações relacionadas à doença de Fabry ainda precisam ser estabelecidos. Esta revisão destaca a necessidade de pesquisas contínuas sobre o uso de terapia de reposição enzimática para doença de Fabry.

Conclusão

Os resultados sugerem que os benefícios da terapia com alfagalsidase para prevenir complicações relacionadas à doença de Fabry ainda precisam ser estabelecidos.

Referências

1. Cloridrato de duloxetina [bula]. Hortolândia – SP: EMS S/A. [acesso em 15 junho 2017]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=15089502016&pIdAnexo=3280372
2. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: Duloxetina para o tratamento da depressão; 2015. [acesso em 15 junho 2017]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Duloxetina_Depressao.pdf
3. Xu Y, Bai SJ, Lan XH, Qin B, Huang T, Xie P. Randomized controlled trials of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in treating major depressive disorder in children and adolescents: a meta-analysis of efficacy and acceptability. *Braz J Med Biol Res.* 2016 May 24;49(6). pii: S0100-879X2016000600704. doi: 10.1590/1414-431X20164806.
4. Cipriani A1, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD006533. doi: 10.1002/14651858.CD006533.pub2.

5. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007;7:10.

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Fernando Zanghelini

Doutor em Inovação Terapêutica

Universidade Federal de Pernambuco

Telefone: (061) 99655-5723 – fernandozanghelini@gmail.com

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

O autor afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

▶ [Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado](#)