



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Terapia de reemplazo enzimático con agalsidasa alfa o beta para la enfermedad de Fabry

Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or beta for Fabry disease

Esta es una Actualización del
Informe de Respuesta Rápida N°
119. Octubre de 2007

Informe de Respuesta Rápida N°378

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Octubre de 2014

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Federico Augustovski
Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 378

Terapia de reemplazo enzimático con agalsidasa alfa o beta para la enfermedad de Fabry.

Fecha de realización: Octubre de 2014
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Lucas Gonzalez
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Virginia Meza
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Anastasia Secco
Dra. María Calderón

Para Citar este informe:

González L, Augustovski F, Pichón-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. **Terapia de reemplazo enzimático con agalsidasa alfa o beta para la enfermedad de Fabry**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 378, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2014. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN

Terapia de reemplazo enzimático con agalsidasa alfa o beta para la enfermedad de Fabry

Introducción

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad hereditaria poco prevalente producida por la deficiencia de la enzima alfa galactosidasa. El déficit enzimático provoca un acúmulo anormal de glucoesfingolípidos en células de todo el organismo, que conlleva al desarrollo de diferentes manifestaciones clínicas, como insuficiencia renal, cardíaca y la aparición progresiva de accidentes cerebrovasculares, siendo responsables de la reducción en la calidad y expectativa de vida. La Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) con agalsidasa alfa o beta constituyen las alternativas de tratamiento específico de la enfermedad.

Tecnología

En la actualidad existen dos opciones de tratamiento, la agalsidasa alfa (Replagal®) y beta (Fabrazyme®). Su administración es por vía endovenosa cada 15 días a una dosis recomendada de 0,2mg/kg y 1mg/kg respectivamente. Ambas fueron autorizadas en Europa y Argentina, sin embargo en los Estados Unidos de América sólo se encuentra autorizada la agalsidasa beta.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de la terapia de reemplazo enzimático con agalsidasa alfa o beta en pacientes con enfermedad de Fabry.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), registros de pacientes y otros estudios observacionales relevantes, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

Resultados

Se incluyeron para este reporte dos RS, un documento de ETS, cuatro estudios observacionales, nueve guías de práctica clínica y diez políticas de cobertura.

Una RS publicada en el año 2013 (seis ECA totales, n=223) evaluó el uso de TRE en pacientes con EF. Al evaluar agalsidasa alfa, no mostró diferencias relevantes frente al uso de placebo, excepto en la reducción de la severidad del dolor, medido a través del cuestionario breve de dolor (BPI, del inglés *Brief Pain Inventory*); y una mejoría en la calidad de vida luego de los seis meses de tratamiento. Al evaluar el uso de agalsidasa beta frente a placebo se observó una disminución de concentración tisular de glucoesfingolípidos en riñón y miocardio. Sin embargo

no se encontró evidencia de que su uso provoque una disminución en el riesgo en desenlaces clínicos relevantes. Sólo un ensayo comparó la agalsidasa alfa versus beta, no encontrando diferencias entre los grupos de tratamiento.

Una RS publicada en el año 2014 (nueve estudios de cohorte, n=1045) reportó una disminución en la velocidad del deterioro de la función renal sólo en aquellos hombres que iniciaban el tratamiento con una tasa de filtrado glomerular (TFG) menor a 60 ml/min. No hubo beneficio en hombres sin deterioro previo de la función renal al inicio de la TRE o mujeres independientemente de la TFG. Al analizar el uso de agalsidasa alfa o beta sobre la masa del ventrículo izquierdo (seis estudios de cohorte y un ECA, n=571), se observó un efecto beneficioso tanto en hombres como en mujeres.

Dos registros a nivel mundial reportan en los pacientes que recibieron TRE una disminución en la severidad del dolor, en la frecuencia de síntomas gastrointestinales y una mejoría en la calidad de vida.

Una ETS concluyó que el único beneficio clínico observado con el uso de TRE es el efecto sobre la función renal, siendo los demás estadísticamente significativos pero sin relevancia clínica.

Existe consenso general entre las sociedades internacionales consultadas en recomendar la utilización de TRE ante la presencia de daño orgánico a nivel renal, cardíaco, encefálico, o distintas manifestaciones refractarias al tratamiento estándar y que produzcan un deterioro significativo en la calidad de vida. Algunas de ellas recomiendan en hombres con déficit total enzimático su inicio de manera temprana, aún en ausencia de síntomas o daño orgánico.

Existe consenso entre distintos financiadores de salud consultados en prestar cobertura financiera para el uso de TRE en pacientes con EF con diferentes criterios para su aprobación.

Conclusiones

La evidencia encontrada acerca de la eficacia de agalsidasa alfa o beta es de baja calidad metodológica. La misma ha sido demostrada principalmente al evaluar desenlaces intermedios, como reducción del deterioro del filtrado glomerular, del dolor y, en ocasiones, de los niveles de glucoesfingolípidos en riñón o miocardio. No se ha demostrado su beneficio a mediano o largo plazo, ni en desenlaces como mortalidad o el desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal. Aunque en Estados Unidos de América solo se utiliza y está aprobada la agalsidasa beta, en el resto del mundo se usan ambas indistintamente. Existe consenso a nivel internacional de iniciar el tratamiento en aquellos individuos con daño a nivel renal o manifestaciones clínicas con impacto significativo en la calidad de vida. No es uniforme la recomendación del uso de la terapia de reemplazo enzimático en pacientes asintomáticos con enfermedad de Fabry clásica, o ante la presencia de daño orgánico en las formas incompletas, mujeres o niños.

ABSTRACT**Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or beta for Fabry disease.****Introduction**

Fabry's disease (FD) is an uncommon hereditary disease resulting from alpha galactosidase enzyme deficiency. The deficit produces an abnormal accumulation of glycosphingolipids in cells throughout the body, causing different clinical manifestations such as kidney and heart failure as well as progressive occurrence of strokes, being responsible for a lower quality and shorter life expectancy. Enzyme Replacement Therapy (ERT) with agalsidase alpha or beta become a disease-specific treatment.

Technology

There are currently two treatment options, agalsidase alpha (Replagal®) and beta (Fabrazyme®). It is intravenously administered every 15 days at a recommended dose of 0.2mg/kg and 1mg/kg, respectively. Both of them were authorized in Europe and Argentina, however in the United States of America only agalsidase beta was authorized.

Purpose

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage policy related aspects on the use agalsidase alpha or beta enzyme replacement therapy for Fabry's disease.

Methods

A bibliographic search was carried out on the main databases (such as MEDLINE, Cochrane and CRD), in general Internet engines, in health technology assessment agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews (SRs); controlled, randomized clinical trials (RCTs); patient records and other relevant observational studies, health technology assessments (HTAs) and economic evaluations; clinical practice guidelines and coverage policies of other health systems when available.

Results

Two SRs, one HTS, four observational studies, nine clinical practice guidelines and ten coverage policies were included in this report.

One SR published in 2013 (total six RCTs, n=223) evaluated the use of ERT in patients with FD. When assessing agalsidase alpha, no relevant differences were observed against placebo, except for pain severity reduction, measured with a Brief Pain Inventory (BPI); and improvement in quality of life at six months of treatment. When assessing the use of agalsidase beta against placebo, a decrease in glycosphingolipids tissue concentration was observed in the kidney and myocardium. However, no evidence was found that its use may decrease the risk of relevant clinical outcomes. Only one trial compared agalsidase alpha versus beta, not finding differences between treatment groups.

One SR published in 2014 (nine cohort studies, n=1045) reported a decrease in the rate of kidney function impairment, only in those men initiating treatment with a glomerular filtration rate (GFR)

below 60 mL/min. There was no benefit in males without previous kidney function impairment at the beginning of the ERT or in females, regardless of the GFR. When analyzing use of agalsidase alpha or beta on the left ventricle mass (six cohort studies and one RCT, n=571), a beneficial effect was observed in males and females.

Two international records report that patients who received ERT, experienced a decrease in pain severity, frequency of gastrointestinal symptoms and improvement in quality of life.

One HTA concluded that the only clinical benefit observed with the use of ERT is the effect on kidney function, being the other ones statistically significant but with no clinical relevance.

There is general consensus among the international societies consulted on recommending ERT when there is organ damage in kidney, heart, brain or different symptoms refractory to standard treatment and producing significant quality of life impairment. Some of them recommend starting early treatment in males with total enzyme deficiency, even when there are no symptoms or organ damage.

There is consensus among the different health sponsors consulted on providing financial coverage for ERT in patients with FD using different approval criteria.

Conclusions

The evidence found on the efficacy of agalsidase alpha or beta has low methodological quality. This has been mainly demonstrated when assessing intermediate outcomes, such as reduction in glomerular filtration rate, pain and, occasionally, in the glycosphingolipids levels in the kidney or myocardium. Its benefit has not been demonstrated at mid or long term, or in outcomes such as mortality or end stage renal disease development. Although in the United States of America agalsidase beta is used and approved, both agalsidases are used indistinctly in the rest of the world. There is international consensus on initiating treatment in those who have kidney injury or clinical manifestations with significant impact on quality of life. The recommendation to use enzyme replacement therapy is not uniform in asymptomatic patients with classic Fabry's disease, or when there is incomplete organ damage, in women or children.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno metabólico hereditario producido por la deficiencia de la enzima alfa galactosidasa. La deficiencia de esta enzima provoca un acúmulo anormal de glucoesfingolípidos (principalmente globotriaosilceramida -Gb3-) dentro de los lisosomas de las células de todo el organismo, principalmente a nivel endotelial.¹

La EF se transmite con un patrón de herencia ligado al cromosoma X, de manera que los varones padecen la enfermedad. Las mujeres portadoras suelen tener pocos síntomas atribuibles a la enfermedad pero en ocasiones pueden presentar una forma florida, debido a la inactivación no aleatoria del cromosoma X. Su incidencia en países de la región se desconoce, pero cifras internacionales estiman la misma en uno de cada 117.000 nacidos vivos hombres; aunque las encuestas de cribado neonatal sugieren que podría ser mayor (hasta 1 en 3100). Es por ello que es considerada una enfermedad huérfana.¹

Clínicamente las personas afectadas se dividen en dos grupos principales, en base a la ausencia (forma clínica completa o clásica) o presencia (forma incompleta o tardía) de actividad residual de la enzima. En la forma clásica, existe afección multisistémica que suele comenzar en la infancia con dolor neuropático, dolor abdominal asociado a diarrea, mala-absorción, angioqueratomas, hipoacusia neurosensorial y córnea verticilada. Las complicaciones severas como la insuficiencia renal, cardíaca y la aparición progresiva de accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos suelen comenzar entre la tercera y cuarta década. Representan las principales causas de morbi-mortalidad y son responsables de la reducción en la expectativa de vida entre los hombres y las mujeres afectadas (edad media de fallecimiento 50-57 y de 70-72 años, respectivamente).² En las formas incompletas con deficiencia enzimática parcial los síntomas suelen comenzar tardíamente, pudiendo presentar afectación cardíaca y renal pero ausencia de otras manifestaciones clínicas clásicas.

El tratamiento de la EF incluye el reemplazo enzimático y el tratamiento o prevención de las complicaciones, con el uso de antiagregantes, distintos antihipertensivos y estatinas, junto con el control de factores de riesgo cardiovasculares y la utilización de diferentes analgésicos para el dolor neuropático. En este documento se evalúa el uso de la Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE), como tratamiento específico de la enfermedad.

2. LA TECNOLOGÍA

Actualmente se disponen de dos opciones para la realización de TRE en pacientes con EF: agalsidasa alfa y beta. Diferentes estudios han demostrado que las dos enzimas presentan propiedades bioquímicas similares con respecto a su composición de aminoácidos y actividad. Difieren en la glicosilación de sus aminoácidos, la fuente de obtención, así como la dosis y el tiempo de infusión. Ninguna de ellas requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática o renal.³

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, del inglés *European Medicine Agency*) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina han autorizado el uso de ambas para el tratamiento de pacientes con EF.⁴⁻⁷ Sin embargo la agalsidas beta es la única aprobada por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos de América. (FDA, *Food and Drug Administration*).⁸

Agalsidasa alfa

La agalsidasa alfa se produce usando cultivo de fibroblastos de piel humana. En la Argentina es comercializada con el nombre comercial Replagal®. Se presenta en envases conteniendo un frasco ampolla de 1mg o 3.5mg. El esquema de administración recomendado es de 0,2mg/kg de manera endovenosa cada dos semanas.⁶

Agalsidasa Beta

La agalsidasa beta es obtenida a través de tecnología de ADN recombinante, utilizando cultivos celulares vivos de ovario de hámster chino. Es comercializada con el nombre comercial Fabrazyme®, bajo la forma farmacéutica de polvo liofilizado inyectable de 5 y 35mg.⁷ El esquema de administración recomendado es de 1mg/kg de manera endovenosa cada dos semanas.

3. OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de la terapia de reemplazo enzimático con agalsidasa alfa o beta en pacientes con enfermedad de Fabry.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Fabry

Disease[Mesh] OR alpha Galactosidase A Deficienc*[tiab] OR Fabry [tiab] OR Anderson[tiab] OR Angiokeratoma[tiab] OR GLA Deficienc*[tiab] OR Ceramide Trihexosidase Deficienc*[tiab]) AND (agalsidase beta[Supplementary Concept] OR Fabrazyme[tiab] OR agalsidase alfa [Supplementary Concept] OR Replagal[tiab]) AND (alpha-Galactosidase[Mesh] OR alpha-Galactosidas*[tiab] OR agalsidase[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, registros de pacientes y otros estudios observacionales relevantes, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud, cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Se incluyeron para este reporte dos RS, un documento de evaluación de tecnología sanitaria, cuatro estudios observacionales, nueve guías de práctica clínica, diez políticas de cobertura.

Revisiones Sistemáticas

En el año 2013 fue publicada una revisión sistemática Cochrane que evaluó el uso de agalsidasa alfa o beta versus placebo, y comparadas entre sí, en el tratamiento de la EF (seis ECA, n= 223).⁹ Dos de ellos compararon agalsidasa alfa frente a placebo. En estos ECA sólo participaron hombres (n= 41), y ambos tuvieron una duración de seis meses, aunque uno de ellos reportó una cohorte de seguimiento hasta los 36 meses. No existió diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento al evaluar como desenlace final la disminución de la concentración de Gb3 a nivel plasmático (-2,1 nmol/mL; IC95%: -6,6 a 2,5) o en orina (-812 nmol/gr de creatinina; IC95%: -1897,8 a 273,8). Tampoco hubo diferencias al evaluar los depósitos tisulares a nivel miocárdico (0,1 nmol/gr de tejido; IC95%: -0,4 a 0,5) y renal (-2,5 nmol/gr de tejido; IC95%: -9,5 a 4,5); ni en modificaciones en el diámetro diastólico y sistólico de VI (-3,7mm; IC95%: -11,7 a 4,3) (-2,7mm; IC95%: -9,9 a 4,5), la fracción de eyección ventricular izquierda (1,9%; IC95%: -4,7 a 8,5) o espesor parietal del VI (-0,8mm; IC95%: -3,6 a 2). A nivel renal no hubo evidencia de beneficio en la mejoría de la tasa de filtrado glomerular (TFG) calculado a través del clearance de creatinina o inulina, (10,3 ml/m/1,73m²; IC95%: -15,8 a 35, y -0,5ml/m/1,73m²; IC95%: -21,4 a 20,4). La única diferencia estadísticamente significativa fue el cambio en la severidad del dolor y su impacto en calidad de vida medida a través del cuestionario breve de dolor (BPI, del inglés Brief Pain Inventory) a favor de recibir agalsidasa alfa frente a placebo. Esos datos se obtuvieron de un ECA. El impacto significativo en calidad de vida sólo se observó cuando se comparó el puntaje basal con el recabado luego de los 6 meses (-2,1; IC95%: -3,9 a -0,3). La disminución del dolor se observó al mes (-2,1; IC95%: -3,8 a -0,4), a los cuatro (-1,9; IC95%: -3,7 a -0,2) y seis meses

(-2; IC95%: -3,7 a -0,3). Al comparar el uso de agalsidasa beta versus placebo, la RS incluyó tres ECA, con un seguimiento que osciló de cinco a 35 meses. El número de participantes en cada ensayo fluctuó de seis a 82 (n=148). El meta-análisis mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor de los participantes que recibieron agalsidasa beta en la disminución de concentración tisular de Gb3 en riñón (-1,7 nmol/gr de tejido; IC95%: -2,1 a -1,3) y miocardio (-0,9 nmol/gr de tejido; IC95%: -1,2 a -0,6). Al realizar un análisis de la población por intención de tratamiento un solo ECA reportó una disminución no significativa en el riesgo relativo de eventos renales (incremento >33% en la concentración de creatinina plasmática o desarrollo de insuficiencia renal terminal, RR 0,9; IC95%: 0,4 a 2; p=NS), cardíacos (arritmia, angina o IAM, RR 0,5; IC95%: 0,1 a 1,9; p=NS) o accidentes cerebrovasculares (RR 0,1; IC95%: 0,01 a 2,5). Tampoco se observaron diferencias en distintas pruebas de ejercicio cardio-pulmonar. Sólo un ensayo comparó el uso de agalsidasa alfa versus beta durante un período de 12 meses (n=34). No se encontraron diferencias significativas entre ninguno de los desenlaces evaluados (cambios en la concentración plasmática y tisular de Gb3, escala BPI, complicaciones cardíacas, masa ventricular izquierda – MVI- o desarrollo de insuficiencia renal). Aunque se debe tener precaución al interpretar los resultados de este último ECA ya que la dosis de agalsidasa beta utilizada fue de 0,2mg/kg de peso y no la recomendada.

Una revisión sistemática de ECA y estudios observacionales publicada en el año 2014 evaluó la historia natural y el efecto de la TRE en individuos con EF.¹⁰ Para evaluar si los resultados eran influenciados por daño orgánico preexistente al comienzo del tratamiento, se realizó un meta-análisis categorizando los datos por la presencia o ausencia de daño a nivel renal (según TFG), o cardíaco (según hipertrofia ventricular izquierda-HVI). Debido a que hombres y las mujeres muestran una evolución de la enfermedad diferente, también fueron evaluados como subgrupos separados. El uso de agalsidasa alfa o beta fue considerado equivalente por los autores, por lo cual sus resultados fueron combinados. Al evaluar el resultado de la TRE sobre la función renal fueron incluidos nueve estudios de cohorte (n=1045) con un tiempo de seguimiento medio que osciló de 20 semanas a 5,5 años. Se observaron beneficios de la TRE sólo en el subgrupo de hombres con una TFG menor a 60 ml/min, donde la disminución media anual de la misma fue menor en aquellos individuos tratados con TRE -3 ml/m/1,73m²/año (IC95%: -5 a -1,1) versus -6,8 ml/m/1,73m²/año (IC95%: -9,7 a -3,9). Al analizar las mujeres, la disminución anual de la TFG fue similar para aquellas que recibieron TRE o no, independientemente del valor basal. Al evaluar el resultado de la TRE sobre la MVI fueron incluidos seis estudios de cohorte y un ECA (n=571). El tiempo de seguimiento medio osciló de 12 meses a 5,5 años. Se evidenció de manera estadísticamente significativa que el tratamiento disminuye el incremento anual en la MVI en aquellos individuos con HVI (0,3 gr/m²/año; IC95%:

-2,2 a 2,9; versus 6,6 gr/m²/año; IC95%: 2,7 a 10,5). En pacientes sin compromiso cardíaco, se encontró un ligero aumento en la MVI durante la TRE, sin embargo el mismo fue menor (0,9 gr/m²/año; IC95%: 0,4 a 1,5) al compararlo con el aumento en los grupos no tratados con HVI (ya reportado anteriormente) y sin HVI (4,1 gr/m²/año; IC95%: 3,8 a 4,4). Hubo una disminución de la MVI en las mujeres tratadas con HVI (-1,8 gr/m²/año; IC 95%: -3,4 a -0,2), y estabilización en las mujeres sin HVI (-0,6 gr/m²/año; IC95%: -1,5 a 0,2), en comparación con un aumento en los grupos no tratados (3,6 gr/m²/año; IC95%: -0,1 a 7,7 y 2,3 gr/m²/año; IC95%: 2,1 a 2,6 respectivamente).

Registros de pacientes.

En el año 2014 fueron publicados los datos de los pacientes tratados con TRE del registro canadiense de individuos con EF (CFDI, *Canadian Fabry Disease Initiative*).¹¹ Los datos fueron obtenidos luego de un seguimiento promedio de cinco años (n=362). El resultado principal analizado fue una variable combinada de muerte, complicación neurológica, eventos cardiovasculares, el desarrollo de la enfermedad renal en etapa terminal o aumento sostenido de la creatinina > 50% del valor inicial. Al crear el registro se definieron tres cohortes, pacientes que venían recibiendo TRE (cohorte 1a, N=86), aquellos que iniciaban (cohorte 1b, N=67 los cuales fueron asignados al azar al uso de agalsidasa alfa o beta) y aquellos que no presentaban criterios de uso de TRE (cohorte 1c, N=209). En la cohorte 1a (mediana de seguimiento de 64 meses), ocho sujetos fallecieron (9,3%), el 26,7% presentó eventos cardíacos, 9,3% eventos neurológicos, y el 4,2% inició diálisis. En la cohorte 1b (mediana de seguimiento de 59 meses), un sujeto murió (1,1%), el 8,7% presentó eventos cardíacos, 7,8% eventos neurológicos y 1,2% inició diálisis. La tasa de eventos clínicos varió con el sexo, siendo informada sólo en varones (un evento por 13,9 pacientes-año de seguimiento en la cohorte 1a y 15,7 en la cohorte 1b). No hubo análisis comparativo entre las cohortes de tratamiento (1a y 1b) y la cohorte 1c. En esta última, luego de una media de seguimiento de 52,2 meses diez individuos presentaron un evento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la agalsidasa alfa y la beta al analizar los datos de la cohorte 1b. El 19,4% frente al 13,3% de los individuos que utilizaron agalsidasa alfa o beta respectivamente presentaron un evento (p=NS).

En el año 2009 fueron publicados los efectos de la TRE con agalsidasa alfa en el dolor y la calidad de vida de pacientes inscriptos en un registro de pacientes (FOS, *Fabry Outcome Survey*).¹² Se obtuvieron datos sobre la intensidad del dolor al inicio a través del BPI (n=107). La puntuación se redujo luego de un año de TRE de 5,5 (+/- 0,3) a 4,6 (+/- 0,4). Luego de dos años de TRE (n=31) la reducción media en la puntuación fue de 1,1. Ambas diferencias fueron estadísticamente significativas (p <0,05). El cuestionario europeo sobre calidad de vida (EuroQol, EQ-5D) fue utilizado para evaluar la calidad de vida en el FOS. La puntuación

EQ-5D media basal de estos pacientes (n=51) fue de -0,3, mejorando a -0,2 después de 12 de meses de TRE (p <0,05). En otra publicación del mismo registro se reportaron los resultados de la TRE sobre síntomas gastrointestinales.¹³ El dolor abdominal se informó en un 49% de los pacientes al inicio del estudio y en un 39% al año de la iniciación de la TRE (n=62). Luego de 24 meses (n=58) la prevalencia del dolor disminuyó al 29% (p=0,05). Mientras que la prevalencia reportada de diarrea fue del 27% (n=60) al inicio de la cohorte, su prevalencia se redujo al 19% después de un año de TRE, siendo del 26% luego de 24 meses.

Otro reporte, publicado en el año 2010, evaluó los resultados del impacto del uso de agalsidasa beta en la calidad de vida de individuos con EF inscriptos en otro registro (FS, *Fabry Registry*).¹⁴ Se utilizó la encuesta en salud SF-36® (*SF-36® Health Survey*) para medir la calidad vida. En esta encuesta el resultado se resume en dos medidas reflejando el componente físico y el mental. Las mismas pueden alcanzar un valor máximo de 100 puntos, representando una puntuación mayor, una mejor calidad de vida. Una variación de siete puntos representa un cambio clínicamente significativo. Un total de 130 pacientes (71 hombres y 59 mujeres) que fueron tratados con TRE completaron la encuesta. El puntaje basal del componente físico de los hombres incluidos fue de 38,8 (+/-1,3), siendo el observado luego de 12-24 meses de tratamiento 43 (+/-1,3 p<0,05). Mientras que en las mujeres la diferencia observada no alcanzó la significancia estadística (36,8 +/-1,5 versus 38,5 +/-1,5 p=NS). Los puntajes del componente mental en los hombres fue de 46 (+/-1,2) de manera basal y 48,4 (+/-1,2 p=NS) luego de 12-24 meses. Mientras que en las mujeres respectivos fueron de 45,9 (+/-1,4) y 48,8 (+/-1,4 p<0,05). Existió una disminución en el valor medio durante el tercer año de TRE al compararlo con el puntaje medio del año anterior, siendo informado sólo en el subgrupo de hombres (41,3 +/-1,3 en el componente físico y 47,3 +/-1,2 en el componente mental).

5.1 Guías de práctica clínica

Las recomendaciones de las guías encontradas no diferencian en su mayoría la utilización preferencial de agalsidasa alfa o beta al referirse a TRE, o el uso específico de alguna de ellas en subgrupos de pacientes particulares.

La guía oficial de la Asociación Renal Europea (ERA, *European Renal Association*) y la Asociación Europea de Diálisis y Trasplante Renal (EDTA, *European Dialysis and Transplant Association*), no recomienda la TRE en pacientes por motivos renales.¹⁵

La guía de práctica clínica canadiense recomienda la TRE en todos pacientes que cumplan con alguno de los siguientes criterios independientemente de la edad y el sexo¹⁶: TFG<60ml/m en dos meses consecutivos. Si la TFG se encuentra entre 60-90ml/min solo cuando este valor sea menor que el calculado para la edad y se mantenga estable por cuatro meses; o se observe una disminución mayor al 15% en aquellos individuos con FG>135ml/m calculada a través de

métodos de medicina nuclear. También se consideran criterios de inicio la proteinuria >500mg/día/1,73m²; la hipoacusia sensorial aguda unilateral, neuropatía óptica isquémica, ACV o accidente isquémico transitorio (AIT); el dolor neuropático o síntomas gastrointestinales con impacto significativo en la calidad de vida, y que sean refractarios a otras terapias durante al menos seis meses.

En el año 2012 fue realizado en Inglaterra por Servicio Nacional de Salud (NHS, *National Health Service*) una guía de estándares de tratamiento de pacientes adultos con EF. Se recomienda iniciar TRE al momento del diagnóstico en aquellos hombres con la forma clásica de la enfermedad (actividad enzimática de leucocitos <1%).¹⁷ En mujeres y hombres con formas tardías o incompletas, la TRE debería iniciarse ante uno de los siguientes criterios:

- Síntomas generales principalmente dolor severo no controlado; vómitos y/o alteración del hábito intestinal, que impacten de manera significativa en la calidad de vida.
- Enfermedad renal definida como una reducción clínicamente significativa en el TFG (<80ml/min ajustado según la edad), o en hombres proteinuria >300mg/24hs, o microalbuminuria con resultado de una biopsia renal demostrando depósitos endoteliales, vasculares o cambios intersticiales típicos de la enfermedad.
- Evidencia de enfermedad cardíaca.
- Evidencia de ACV o AIT (en ausencia de otros factores de riesgo).

El Protocolo Nacional para el diagnóstico y tratamiento de la EF desarrollado en el año 2010 por la Autoridad Nacional de Salud de Francia (del francés HAS, *Haute Autorité de Santé*) recomienda en los hombres con enfermedad clásica (ausencia de actividad enzimática) comenzar con la TRE a partir de los 18 años, incluso en ausencia de síntomas.¹⁸ En las mujeres y los niños sintomáticos debe ser ofrecida, pero siendo evaluado cada caso de manera particular, según cuales son las manifestaciones clínicas y de laboratorio observadas. Su aplicación en mujeres y niños, con enfermedad pauci o asintomática no debe ser sistemática, debido a la ausencia de estudios que demuestren beneficios.

El Departamento de Salud del Gobierno Australiano desarrolló una guía de tratamiento para la incorporación de pacientes al Programa de Medicamentos Salvadores de Vidas (LSDP, *Life Saving Drugs Program*).¹⁹ Los mismos deben cumplir con uno de los siguientes criterios: en pacientes de sexo masculino presentar una excreción anormal de albúmina en orina (>20 mcg/min) y/o proteinuria, o una proporción albúmina/creatinina superior al límite normal, en dos muestras separadas por al menos 24 horas; en mujeres, la presencia de una proteinuria >300mg/24hs con evidencia clínica de progresión, o la presencia de enfermedad renal debido a la acumulación de Gb3; dolor crónico no controlado a pesar del uso de dosis máximas de los analgésicos en régimen de combinación adecuado; enfermedad vascular isquémica

demostrada por pruebas objetivas, sin otros factores causales o de riesgo identificados; HVI evidenciada por resonancia magnética nuclear o ecocardiograma en ausencia de hipertensión arterial (si la hipertensión está presente, se debe tratar de manera óptima por lo menos durante al menos seis meses antes de la presentación si la solicitud es por este criterio); arritmia severa (con riesgo de vida) o defecto de conducción. En todos los casos se recomienda realizar biopsia del miocardio para excluir otras causas.

El consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry de la Fundación GETER (España) recomienda el inicio de la TRE tan pronto aparezcan los primeros síntomas y signos.²⁰ No recomienda el tratamiento si existe presencia de otra enfermedad con compromiso vital, o en aquellos con afección secundaria de gravedad tal que se considera que no se beneficiaran de la TRE. Tampoco recomienda su uso en aquellos individuos con otras patologías concomitantes que precisen tratamiento experimental o uso compasivo con fármacos cuyas interacciones con la TRE no sean conocidas.

Un consenso nacional realizado en Chile por diferentes especialistas tratantes de pacientes con EF propone el inicio de la TRE ante la sola presencia de compromiso cardíaco (definido como miocardiopatía hipertrófica y/o arritmias y/o cardiopatía isquémica), renal (microalbuminuria y/o proteinuria y/o creatinina sérica >1,5 mg/dl; biopsia renal compatible) o neurológico (signos clínicos y/o neurorradiológicos de enfermedad cerebrovascular y/o dolor neuropático moderado a severo, recurrente y/o refractario a terapia sintomática).²¹ Estos criterios definidos como mayores avalan el inicio de la TRE. También avalan el uso ante la presencia de dos o más de los siguientes signos, definidos como criterios menores: pacientes sintomáticos en edad adulta (>18 años), dolor neuropático leve a moderado, dolor neuropático severo con buena respuesta al tratamiento farmacológico, hipohidrosis y/o trastornos de la termorregulación, hipoacusia y/o vértigo, angioqueratomas, trastornos gastrointestinales (diarrea y dolores abdominales típicos), córnea verticilada, retraso en la velocidad crecimiento pondoestatural, doppler transcraneano anormal (disminución de las velocidades de flujo y/o ausencia de la vasoreactividad cerebral), test de cuantificación sensitivo anormal, resonancia o tomografía de encéfalo alterada, ecocardiograma con doppler tisular, o electrocardiograma anormal.

En Argentina la guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Fabry realizada de manera conjunta por Asociación de Estudios y Difusión de las Enfermedades Lisosomales (AADELFA), y el Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la enfermedad de Fabry (GADYTEF) recomienda iniciar la TRE ante la presencia de compromiso orgánico sintomático, o la evidencia de disfunción en estudios complementarios. En varones asintomáticos la TRE debe ser considerada a partir de la edad escolar, aunque el momento preciso de inicio debe surgir de un consenso entre el equipo médico, la familia y el paciente, considerando la gravedad de la enfermedad en familiares directos.²²

La guía de recomendaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social realizada en coordinación con el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud recomienda iniciar la administración de TRE en portadores con manifestaciones clínicas sustanciales y en todos los varones afectados tan pronto como sea posible, con el objetivo de prevenir el daño irreversible en órganos mayores. En pacientes que no tienen evidencia de glomeruloesclerosis extensa mediante biopsia renal y proteinuria grave, se recomienda la administración de agalsidasa beta, para la estabilización de la función renal. También recomienda la administración de TRE en pacientes con trasplante renal para control de síntomas y tratar la afección orgánica extra-renal.

5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Un documento publicado en el año 2010 por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía concluye que la variable que mejor refleja la eficacia del TRE es la TFG, logrando una estabilización en estadios tempranos de caída de TFG, pero sin lograr su normalización.²³ Mientras que, en estadios avanzados sólo consigue una disminución del deterioro de la función renal. No existe evidencia que a nivel neurológico TRE sea eficaz al analizar variables clínicamente relevantes. A nivel cardíaco sólo los cambios en la duración del complejo QRS y en el espesor de la pared posterior del VI han demostrado reducciones estadísticamente significativas, sin traducirse en beneficios clínicos. A pesar que la mejoría del dolor observada en los ECA es estadísticamente significativa, es de poca relevancia a nivel clínico. Tampoco se observó evidencia que indique una mejora en la calidad de vida de los pacientes con EF con la TRE.

5.3 Políticas de cobertura

En Argentina el uso de agalsidasa alfa y beta se encuentra incluido dentro de la Sistema Único de Reintegro de la Superintendencia de Servicios de Salud, en aquellos pacientes con enfermedad renal, o manifestaciones severas no renales, u hombres asintomáticos con diagnóstico de EF clásica.²⁴ No hay diferencias en los criterios de uso y cobertura entre agalsidasa alfa o beta.

Ambas se encuentran también incluidas en el Cuadro Básico de Medicamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social.²⁵ En Australia su uso se halla subsidiado por el Departamento de Salud a través del LSDP para todos los individuos que cumplan con los requisitos detallados anteriormente.¹⁹ El uso de ambas también es considerado dentro del Sistema Nacional de Salud de Gales y el Ministerio de Salud Pública y Asuntos Sociales de Bélgica como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de EF.²⁶⁻²⁸

De las aseguradoras de salud de Estados Unidos de América consultadas (CareSource, CIGNA, BlueCross BlueShield of Tennessee, Aetna), todas prestan cobertura al uso de agalsidasa beta (la alfa no está aprobada por la FDA) para el tratamiento de la EF.²⁹⁻³²

CareSource especifica que la cobertura será aprobada siempre y cuando uno o más de los siguientes criterios se cumplan: compromiso cardíaco clínicamente significativo (por ejemplo, HVI, anomalías de la conducción), dolor abdominal severo y/o diarrea, $FG < 80 \text{ ml/min/1,73m}^2$, proteinuria $> 300 \text{ mg/día}$, antecedentes de isquemia cerebral demostrada por RMN, hombre con déficit total de actividad enzimática o, dolor neuropático. BlueCross BlueShield autoriza su uso ante el diagnóstico de EF clásica, o en aquel portador que presente manifestaciones clínicas significativas, mencionando como ejemplo: dolor abdominal, angioqueratomas, hiperhidrosis, opacidades corneales y lenticulares, enfermedad vascular del riñón, corazón y cerebro, intolerancia al calor, el frío y el ejercicio, proteinuria leve, problemas gastrointestinales o acroparestesias.

5.4 Costos

En base a un individuo con un peso de 70kg, el costo aproximado mensual en Argentina oscilaría entre los AR\$110.000 y AR\$150.000 (pesos argentinos/octubre 2014) equivalentes aproximadamente a US\$14.000 y US\$18.000 (dólares estadounidenses/octubre 2014).

6. CONCLUSIONES

La evidencia encontrada acerca de la eficacia de agalsidasa alfa o beta es de baja calidad metodológica. La misma ha sido demostrada principalmente al evaluar desenlaces intermedios, como reducción del deterioro del filtrado glomerular, del dolor y, en ocasiones, de los niveles de glucoesfingolípidos en riñón o miocardio. No se ha demostrado su beneficio a mediano o largo plazo, ni en desenlaces como mortalidad o el desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal. Aunque en Estados Unidos de América solo se utiliza y está aprobada la agalsidasa beta, en el resto del mundo se usan ambas indistintamente. Existe consenso a nivel internacional de iniciar el tratamiento en aquellos individuos con daño a nivel renal o manifestaciones clínicas con impacto significativo en la calidad de vida. No es uniforme la recomendación del uso de la terapia de reemplazo enzimático en pacientes asintomáticos con enfermedad de Fabry clásica, o ante la presencia de daño orgánico en las formas incompletas, mujeres o niños.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *The Lancet*. 2008; 372(9647):1427-1435.
2. 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. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. Nov 2009; 11(11):790-796.
3. Riccio E, Capuano I, Visciano B, Marchetiello C, Petrillo F, Pisani A. [Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia*. Sep-Oct 2013; 30(5).
4. Replagal (agalsidase alfa). *European public assessment report* European Medicines Agency; 2013: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000369/WC500053606.pdf. Accessed 10.10.2014.
5. Fabrazyme (agalsidase beta). *European public assessment report*: European Medicines Agency; 2013: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000370/WC500020541.pdf. Accessed 10.10.2014.
6. Replagal. Agalsidasa alfa. *Disposición 3152/06. Certificado N°53.018* Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT): http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2013/Dispo_1043-13.pdf.
7. Fabrazyme. Agalsidasa Beta. *Disposición 3498/05. Certificado N°52.223*: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT): http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2010/Dispo_5096-10.pdf. Accessed 10.10.2014.
8. Fabrazyme (agalsidase beta) U.S Food and Drug Administration; 2010: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103979s5135lbl.pdf. Accessed 09.10.2014.
9. El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013; 2:CD006663.
10. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages. *Journal of inherited metabolic disease*. May 2014; 37(3):341-352.
11. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Molecular genetics and metabolism*. Apr 2014; 111(4):499-506.
12. Hoffmann B. Effects of enzyme replacement therapy on pain and overall quality of life. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006.
13. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. Dec 2007; 5(12):1447-1453.
14. Watt T, Burlina AP, Cazzorla C, et al. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. Nov 2010; 12(11):703-712.
15. Terry W, Cochat P, Froissart R, et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Mar 2013; 28(3):505-517.
16. M.L.West, J.T.R. Clarke Casey, R.M. Iwanochko, D.F. Moore, S.M. Sirrs. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines. The Canadian Fabry Disease Initiative; 2012: <http://www.garrod.ca/wp-content/uploads/Canadian-FD-Treatment-Guidelines-2012.pdf>. Accessed 10.10.2014.

17. Adult Fabry Disease Standard Operating. *Lysosomal Storage Diseases Expert Advisory Group*: NHS Specialised Services; 2013: http://www.webarchive.org.uk/wayback/archive/20130328001844/http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/SOP_for_Anderson_Fabry_disease.pdf.
18. Maladie de Fabry. Protocole national de diagnostic et de soins. *Guide - Affection de Longue Durée*: Haute Autorité de Santé (HAS); 2010: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald_17_pnds_fabry_vd.pdf. Accessed 08.10.14.
19. Guidelines for the treatment of Fabry disease through the Life Saving Drugs Program. Australian Government. Department of Health; 2014: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-info/\\$File/fabry-disease-may-2014.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-info/$File/fabry-disease-may-2014.pdf). Accessed 10.10.2014.
20. García de Lorenzo A. Consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. Fundación GETER. *TITLEREVISTA*. 2011; 137(04):178-183.
21. Varas M C, Gómez G, Morales T M, et al. Guía clínica: consenso para Chile en enfermedad de Fabry. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*. 2012; 50:191-201.
22. NEUMANN P, ANTONGIOVANNI N, FAINBOIM A, et al. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Fabry. Consenso de Médicos de AADELFA Y GADYTEF. *Medicina (Buenos Aires)*. 2013; 73(5):482-494.
23. Abdel-Kader Martín L, Castillo Muñoz MA. Herramientas para la evaluación de medicamentos para el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Enfermedad de Anderson Fabry: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2010: http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/215/AETSA_2007-5-2.pdf. Accessed 10.10.2014.
24. Resolución Nº 1048/2014. Argentina. Ministerio de Salud. Superintendencia de Servicios de Salud; 2014: <http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/230000-234999/231401/norma.htm>. Accessed 01.10.2014.
25. Cuadro Básico de Medicamentos. Instituto Mexicano del Seguro Social 2014: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/cuadros-basicos/CBM.pdf>. Accessed 01.10.2014.
26. Appraisal information: agalsidase beta (Fabrazyme®). *Reference No. 12*: All Wales Medicines Strategy Group. NHS Wales; 2007: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/12>.
27. Appraisal information: agalsidase alfa (Replagal®). *Reference No. 11*: All Wales Medicines Strategy Group. NHS Wales; 2007: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/11>. Accessed 10.10.2014.
28. Denis A, Simoens S, Fostier C, Mergaert L, Cleemput I. Policies for Orphan Diseases and Orphan Drugs. *KCE reports 112C*: Belgian Health Care Knowledge Centre 2009: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/policies_orphan_en.pdf. Accessed 09.10.2014.
29. Medical Policy Manual. *Agalsidase Beta*: BlueCross BlueShield of Tennessee; 2014: http://www.bcbst.com/mpmanual/Agalsidase_Beta.htm#DST_J0180. Accessed 01.10.2014.
30. Clinical Policy Bulletin: Enzyme-replacement Therapy for Lysosomal Storage Disorders. *Number: 0442* Aetna Inc; 2014: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/400_499/0442.html. Accessed 01.10.2014.
31. Medical Policy Statements. *Enzyme Replacement Agents*: CareSource; 2014: <https://www.caresource.com/documents/enzyme-replacement-agents/>. Accessed 01.10.2014.
32. Medical Coverage Policy. *Agalsidase Beta (Fabrazyme™)*: Cigna; 2012: http://srm3.cigna.com/assets/docs/health-care-professionals/coverage_positions/ph_6015_coveragepositioncriteria_fabrazyme.pdf. Accessed 01.10.2014.