

Ampliação de uso da alfataliglicerase  
para uso pediátrico na doença de  
Gaucher

Nº 264  
Maio/2017



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

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

<http://conitec.gov.br>



**Demandante:** Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE

## **1. APRESENTAÇÃO**

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

## **2. INTRODUÇÃO**

Em dezembro de 2016, a ANVISA publicou a ampliação da faixa etária de uso da alfataliglicerase para crianças a partir de 4 anos de idade com diagnóstico de Doença de Gaucher. Anteriormente, a alfataliglicerase tinha registro apenas para adultos.

## **3. A DOENÇA**

A doença de Gaucher (DG) é a mais comum das glicosfingolipidoses e a primeira a ter tratamento específico com terapia de reposição enzimática (TRE). É uma doença autossômica recessiva, causada pela atividade deficiente da enzima beta-glicocerebrosidase, que compromete o metabolismo lipídico, resultando em acúmulo de glicocerebrosídeo nos macrófagos (1-9); a beta-glicocerebrosidase é codificada pelo gene GBA1, localizado no cromossomo 1p21. As principais manifestações clínicas da DG decorrem do acometimento hematológico (anemia, plaquetopenia), visceral (hepatomegalia, esplenomegalia) e esquelético (dor óssea, osteopenia), além do acometimento neurológico presente em algumas formas da doença. Segundo dados do Ministério da Saúde, há 670 pacientes com DG em tratamento no Brasil, sendo que



aproximadamente 96% fazem uso de TRE e 4% de inibição de síntese de substrato (ISS).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dá à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

O diagnóstico precoce da DG depende de um alto grau de suspeição, por parte de médicos generalistas, diante de casos de atraso de crescimento e desenvolvimento de hepatoesplenomegalia, por exemplo.

As típicas células de Gaucher são encontradas na medula óssea, no tecido esplênico ou no tecido hepático. Entretanto, células similares têm sido descritas em muitas outras doenças (3,4). O padrão-ouro para o diagnóstico da DG é a medida da atividade da enzima beta-glicocerebrosidase, por ensaio fluorométrico, em leucócitos do sangue periférico. Em indivíduos afetados, a atividade dessa enzima em leucócitos costuma ser 0%-15% da atividade normal, mas os valores de referência variam de acordo com o laboratório (2-8,21,22). Em casos duvidosos, está indicada a realização da medida da atividade da beta-glicocerebrosidase em fibroblastos ou a análise do gene GBA1. Na presença de valores duvidosos também em fibroblastos, deve ser feita a análise do gene GBA1. Como as mutações p.L444P e N370S correspondem à maioria dos alelos dos pacientes brasileiros, recomenda-se, nos casos que permaneçam duvidosos após a análise da atividade enzimática em fibroblastos, que a análise do gene GBA inicialmente inclua a pesquisa dessas duas mutações. A presença dos genótipos N370S/N370S, N370S/L444P e p.L444P/L444P confirma o diagnóstico de DG; a ausência desses genótipos não exclui o diagnóstico, uma vez que o paciente pode apresentar outras mutações. A probabilidade de persistência de dúvida diagnóstica com a aplicação dessa estratégia é reduzida; caso isso ocorra, os pacientes deverão ser encaminhados para avaliação em Centro de Referência.

Devido à possibilidade de ocorrência de falso-positivos (23), não é aceito como critério isolado de diagnóstico da DG a medida da atividade da beta-glicocerebrosidase



em papel-filtro. Uma baixa atividade dessa enzima em papel-filtro somente será considerada diagnóstica de DG na presença concomitante de genótipo compatível ou de elevação significativa da enzima quitotriosidase.

Para o diagnóstico clínico, e para a determinação do tipo de DG, são necessárias manifestações clínicas associadas à doença. Em relação ao tipo 3, a possibilidade de os sinais neurológicos serem secundários a outra doença (por exemplo, paralisia cerebral por hipóxia perinatal) deve ser excluída por especialista.

O tratamento da DG envolve tanto a terapia específica quanto as medidas de suporte.

São dois os tratamentos atualmente utilizados para a terapia específica da DG: a TRE e a ISS. A TRE é mais antiga e específica, consistindo na administração endovenosa (duas vezes/mês) de formas artificiais (recombinantes) da enzima (beta-glicocerebrosidase) que o paciente não produz em quantidade suficiente. A reposição da enzima possibilita a conversão do substrato da mesma (glicocerebrosídeo) em seu produto (lactosilceramida), diminuindo o acúmulo do glicocerebrosídeo e, conseqüentemente, o desenvolvimento de toda a cascata de eventos bioquímicos que acabam por ocasionar as manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes.

As enzimas recombinantes atualmente disponíveis no mercado brasileiro para a TRE da DG (alfataliglicerase, imiglucerase e alfavelaglicerase) diferem entre si principalmente em relação à forma de produção, à sequência de aminoácidos e ao padrão de glicosilação. As propriedades imunogênicas da molécula podem estar relacionadas ao seu padrão de glicosilação, o que tem implicações quanto a segurança da TRE. Os sistemas de produção das três enzimas incluem modificações do padrão de glicosilação original (ou seja, correspondente à célula em que a enzima é produzida), a fim de aumentar o número de resíduos expostos de manose (a beta-glicocerebrosidase é internalizada por receptores de manose).



#### **4. ALFATALIGLICERASE**

A alfataliglicerase foi aprovada para tratamento dos pacientes adultos com DG em 2012 pela Food and Drug Administration (FDA), e, em 2013, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Em 2014 a FDA aprovou o uso para pacientes pediátricos, e em 2016 a ANVISA autorizou o uso da alfataliglicerase para pacientes a partir dos 4 anos de idade.

A eficácia e a segurança da alfataliglicerase foram estudadas em um ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego e randomizado, com duração de 9 meses, que incluiu 32 pacientes com idade igual ou superior a 18 anos (29 pacientes completaram todas as etapas do estudo) (24). Um grupo de pacientes recebeu 30 U/kg/infusão de alfataliglicerase a cada duas semanas (grupo A, com 16 pacientes) e o outro, 60 U/kg/infusão a cada duas semanas (grupo B, também com 16 pacientes). Os critérios de inclusão englobavam a presença de esplenomegalia e trombocitopenia e ausência de tratamento prévio com TRE ou ISS. O desfecho primário foi o volume do baço e os desfechos secundários, o nível de hemoglobina, a contagem de plaquetas e o volume do fígado. Observou-se em ambos os grupos, melhora do volume esplênico (média de redução de 26,9% no grupo A e de 38% no grupo B), do volume hepático e dos níveis de hemoglobina. Em relação à contagem plaquetas, houve um aumento estatisticamente significativo no grupo B. Os eventos adversos mais comuns foram hipersensibilidade, cefaleia e prurido, com frequência similar nos grupos de 30 e 60 U/kg/infusão. Oito por cento dos pacientes apresentaram reações de hipersensibilidade. Aproximadamente 6% desenvolveram anticorpos IgG à alfataliglicerase, mas não foi observada associação entre o desenvolvimento de anticorpos e as reações de hipersensibilidade.

Dois estudos de extensão avaliaram a eficácia e a segurança de alfataliglicerase em longo prazo (36 meses e 5 anos de acompanhamento), nos pacientes do estudo pivotal. Os resultados demonstraram melhoria contínua dos parâmetros da doença durante o período avaliado, sem novas implicações quanto a segurança, contribuindo



para geração de dados clínicos adicionais de eficácia e segurança deste medicamento. (34, 35)

No estudo de Pastores et al. (25), foram incluídos 31 pacientes com DG, sendo cinco crianças, todos previamente tratados com imiglucerase e com quadro clínico estável; este foi um estudo de fase III, multicêntrico, aberto, com 9 meses de duração, no qual os pacientes passaram a receber alfataliglicerase na mesma dose que estavam recebendo de imiglucerase (9–60 U/kg/infusão a cada duas semanas). Os parâmetros analisados (volume hepático e esplênico, hemoglobina, plaquetas e níveis de biomarcadores) permaneceram estáveis. Os eventos adversos relacionados ao tratamento foram leves ou moderados, e transitórios. No total, 10 pacientes adultos (32%) apresentaram algum evento adverso relacionado ao medicamento e três pacientes (9,6%) apresentaram reação à infusão. Em um paciente adulto houve necessidade de interrupção do tratamento na primeira infusão devido à reação. Cinco pacientes adultos e duas crianças desenvolveram anticorpos IgG contra alfataliglicerase.

Um estudo de extensão avaliou a eficácia e a segurança de alfataliglicerase em pacientes com uso prévio de imiglucerase em longo prazo (36 meses de acompanhamento). Os parâmetros da doença se mantiveram estáveis com alfataliglicerase após 36 meses de tratamento, reforçando a eficácia e a segurança da alfataliglicerase além dos 9 meses de avaliação do estudo inicial (36).

Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de dose paralela, de 12 meses de duração, avaliou a eficácia e a segurança da alfataliglicerase em pacientes pediátricos com DG (33). Onze crianças foram randomizadas para receber alfataliglicerase 30U/kg (n = 6) ou 60U/kg (n = 5) em infusão a cada duas semanas. Desde o início até o mês 12, observaram-se as seguintes alterações nos grupos de dose de alfataliglicerase 30U/kg e 60U/kg, respectivamente: as concentrações médias de hemoglobina aumentaram 12,2% e 14,2%; o volume médio do baço diminuiu de 22,2 para 14,0 múltiplos do normal (MN) e de 29,4 para 12,9 MN; o volume médio do



fígado diminuiu de 1,8 para 1,5 MN e de 2,2 para 1,7 MN; a contagem de plaquetas aumentou 30,9% e 73,7%; a atividade da quitotriosidase foi reduzida em 58,5% e 66,1%. Quase todos os eventos adversos foram leves ou moderados, não relacionados ao tratamento e transitórios. Um paciente apresentou gastroenterite relacionada ao tratamento relatada como um evento adverso grave devido à necessidade de hospitalização para reidratação. Nenhum paciente interrompeu o tratamento.

Um estudo de extensão avaliou a eficácia e a segurança de alfataliglicerase em pacientes pediátricos em longo prazo (36 meses de acompanhamento dos pacientes virgens de tratamento e 33 meses de acompanhamento dos pacientes com uso prévio de imiglicerase). Os achados ampliaram os perfis de segurança e eficácia da alfataliglicerase e demonstraram melhora clínica em longo prazo, em crianças que nunca receberam tratamento com TRE, e manutenção da estabilidade da doença em crianças que fizeram mudança de terapia para alfataliglicerase. O tratamento foi bem tolerado, sem novos sinais de segurança (37).

O estudo de van Dussen et al. (26) foi uma análise exploratória de 8 pacientes que participaram do estudo de Zimran et al. (24). Tais pacientes tiveram a fração de gordura (FG) da medula óssea avaliada por QCSI (quantitative chemical shift imaging) antes e depois do início do tratamento; escores menores do que 0,23 indicam alto risco para o desenvolvimento de complicações ósseas. A mediana da FG dos 8 pacientes antes de receber o tratamento era de 0,19 (variação de 0,11 a 0,35). Os pacientes tratados tiveram um aumento mediano de 0,135 (variação de 0,05 a 0,29) na FG, em relação ao início do estudo, após três anos de tratamento.

Estudo realizado por Zimran et al (32) avaliou o efeito da alfataliglicerase na medula óssea, em 26 pacientes incluídos no programa de acesso antecipado, após a crise de desabastecimento de imiglicerase em 2009. A análise também foi baseada na técnica de QCSI. Do total de pacientes, 15 eram virgens de tratamento e 11 fizeram uso prévio de imiglicerase. O estudo incluiu especificamente pacientes com fração de gordura (FG)  $\leq 0,3$ . Consideraram-se como valores de FG preditivos de complicações



ósseas (“osso em risco”) aqueles inferiores a 0,23. Dentre os 11 pacientes tratados previamente com imiglucerase, 8 tinham FG inicial < 0,26 (sendo 5 destes com FG < 0,23). Três pacientes apresentaram melhora, com FG  $\geq$  0,29 após 1 ano de tratamento com alfataliglicerase e o quarto apresentou aumento da FG para 0,26 após 2 anos de tratamento com esta enzima. Esse estudo contribuiu para a análise global do perfil de eficácia da alfataliglicerase em pacientes adultos, enfatizando o benefício para os ossos.

Estudo de Elstein et al avaliou o uso de alfataliglicerase em gestantes. Foram incluídas 9 pacientes que tiveram 15 gestações. A taxa de nascidos vivos encontrada foi de 86% (excluindo um aborto terapêutico), semelhante a observada nas pacientes com DG tratadas com imiglucerase e velaglucerase e na população geral. Os desfechos maternos e neonatais avaliados também não diferiram dos da população geral. Estes dados agregam maior robustez ao perfil de segurança (para concepção e gestação) para alfataliglicerase (38).

## **5. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

Os membros da CONITEC presentes na 53ª reunião ordinária do plenário do dia 09/03/2017, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da alfataliglicerase para o uso pediátrico na Doença de Gaucher. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 246/2017.



## 6. DECISÃO

PORTARIA Nº 25, DE 20 DE JULHO DE 2017

Torna pública a decisão de ampliar o uso da alfataliglicerase para uso pediátrico na Doença de Gaucher no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art. 1º Fica ampliado o uso da alfataliglicerase para uso pediátrico na Doença de Gaucher no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

**MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN**

## 7. REFERÊNCIAS

1. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N Engl J Med. 1991;324(21):1464-70.

2. Beutler E. Modern diagnosis and treatment of Gaucher's disease. Am J Dis Child. 1993;147 (11):1175-83.

3. Beutler E GG. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. In: Scriver CR JJ, Gavert G, Englis MR, McCurdy P,, editor.: Gaucher Disease; 2001. p. 3635-68.



4. The Merck *Manual of Diagnosis and Therapy*. Section 2: Endocrine and Metabolic Disorders. chap.16: Hypolipidemia and Lipidoses, 1999. 1999.
5. Moscicki RA, Taunton-Rigby A. Treatment of Gaucher's disease. *N Engl J Med*. 1993;328(21):1564; author reply 7-8.
6. Mistry P, A Z. Type 1 Gaucher Disease. In: Futerman AH, Zimran A. 2007. p. 155-73.
7. Beutler E, Kuhl W, Matsumoto F, Pangalis G. Acid hydrolases in leukocytes and platelets of normal subjects and in patients with Gaucher's and Fabry's disease. *J Exp Med*. 1976;143(4):975-80.
8. Beutler E, Kuhl W, Trinidad F, Teplitz R, Nadler H. Beta-glucosidase activity in fibroblasts from homozygotes and heterozygotes for Gaucher's disease. *Am J Hum Genet*. 1971;23(1):62-6.
9. Grabowski GA, Leslie N, Wenstrup R. Enzyme therapy for Gaucher disease: the first 5 years. *Blood Rev*. 1998;12(2):115-33.
10. Zimran A, Sorge J, Gross E, Kubitz M, West C, Beutler E. Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level. *Lancet*. 1989;2(8659):349-52.
11. Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, et al. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(6):337-53.
12. Di Rocco M, Giona F, Carubbi F, Linari S, Minichilli F, Brady RO, et al. A new severity score index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type I Gaucher disease. *Haematologica*. 2008;93(8):1211-8.
13. Weinreb NJ, Cappellini MD, Cox TM, Giannini EH, Grabowski GA, Hwu WL, et al. A validated disease severity scoring system for adults with type 1 Gaucher disease. *Genet Med*. 2010;12(1):44-51.
14. Kallish S, Kaplan P. A disease severity scoring system for children with type 1



Gaucher disease. *Eur J Pediatr*. 2013;172(1):39-43.

15. Davies EH, Surtees R, DeVile C, Schoon I, Vellodi A. A severity scoring tool to assess the neurological features of neuronopathic Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(5):768-82.

16. JB W. *Interpretation of Diagnostic Tests*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

17. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*. 1976;51(3):170-9.

18. <http://www.abeso.org.br/pagina/393/curvas-de-crescimento-da-oms-de-2006-e-2007%C2%A0.shtml>.

19. WHO child growth standards 2007 [citado: 17 jun 2011]. Disponível em: [http://nutricao.saude.gov.br/sisvan.php?conteudo=curvas\\_cresc\\_oms](http://nutricao.saude.gov.br/sisvan.php?conteudo=curvas_cresc_oms).

20. Setian N, Kuperman H, T d, D D VD. Critical analysis of final height prediction. *Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]*.2013. p. 47-6.

21. GM P. Alfavelaglicerase, a human recombinant glucocerebrosidase enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher disease. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010:472-8.

22. Pastores GM, DA. H. Gaucher Disease [atualizado: 13 mar 2008; citado: 06 ago 2010]. Disponível em [www.geneclinics.org](http://www.geneclinics.org). 2010.

23. Goldim MP, Garcia Cda S, de Castilhos CD, Daitx VV, Mezzalira J, Breier AC, et al. Screening of high-risk Gaucher disease patients in Brazil using miniaturized dried blood spots and leukocyte techniques. *Gene*. 2012;508(2):197-8.

24. Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, Petakov M, Blanco-Favela F, Muñoz ET, et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood*. 2011;118(22):5767-73.

25. Pastores GM, Petakov M, Giraldo P, Rosenbaum H, Szer J, Deegan PB, et al. A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of



taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;53(4):253-60.

26. van Dussen L, Zimran A, Akkerman EM, Aerts JM, Petakov M, Elstein D, et al. Taliglucerase alfa leads to favorable bone marrow responses in patients with type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2013;50(3):206-11.

27. Martins AM, Valadares ER, Porta G, Coelho J, Semionato Filho J, Pianovski MA. Recommendations on diagnosis, treatment, and monitoring for Gaucher disease. *J Pediatr.* 2009.

28. Granovsky-Grisaru S, Belmatoug N, vom Dahl S, Mengel E, Morris E, Zimran A. The management of pregnancy in Gaucher disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;156(1):3-8.

29. CERAZYME: imiglucerase. Cambridge (MA-EUA): Genzyme Corporation [bula de medicamento].

30. UPLYSO: alfataliglicerase. Karmiel (ISR): Protalix Biotherapeutics [bula de medicamento].

31. VPRIV: alfavelaglicerase. Cambridge (MA-EUA): Shire Human Genetics Therapies Inc. [bula de medicamento].

32. (Molecular Genetics and Metabolism 2016; 117:S14–S124; doi:10.1016/j.ymgme.2015.12.496).

33. Zimran A, Gonzalez-Rodriguez DE, Abrahamov A, Elstein D, Paz A, Brill-Almon E, Chertkoff R. Safety and efficacy of two dose levels of taliglucerase alfa in pediatric patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2015 Jan;54(1):9-16.

34. Zimran A, Durán G, Mehta A, Giraldo P, Rosenbaum H, Giona F, Amato DJ, Petakov M, Muñoz ET, Solorio-Meza SE, Cooper PA, Varughese S, Chertkoff R, Brill-Almon E. Long-term efficacy and safety results of taliglucerase alfa up to 36 months in adult treatment-naïve patients with Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2016 Jul;91(7):656-60.



35. Zimran A, Durán G, Giraldo P, Rosenbaum H, Giona F, Petakov M, Terreros Muñoz E, Solorio-Meza SE, Cooper PA, Varughese S, Alon S, Chertkoff R. Long-term efficacy and safety results of taliglucerase alfa through 5 years in adult treatment-naïve patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2016 Jul 18. [Epub ahead of print]

36. Pastores GM, Shankar SP, Petakov M, Giraldo P, Rosenbaum H, Amato DJ, Szer J, Chertkoff R, Brill-Almon E, Zimran A. Enzyme replacement therapy with taliglucerase alfa: 36-month safety and efficacy results in adult patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. *Am J Hematol*. 2016 Jul;91(7):661-5.

37. Zimran A, Gonzalez-Rodriguez DE, Abrahamov A, Cooper PA, Varughese S, Giraldo P, Petakov M, Tan ES, Chertkoff R. Long-term safety and efficacy of taliglucerase alfa in pediatric Gaucher disease patients who were treatment-naïve or previously treated with imiglucerase. *Blood Cells Mol Dis*. 2016 Oct 20. [Epub ahead of print]

38. Elstein D, Rosenbaum H, Chertkoff R, Zimran A. Taliglucerase alfa during pregnancy for patients with type 1 Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2016; vol 117, issue 2, page S44.

39. CERAZYME: imiglucerase. Cambridge (MA-EUA): Genzyme Corporation [bula de medicamento].

40. UPLYSO: alfataliglicerase. Karmiel (ISR): Protalix Biotherapeutics [bula de medicamento].

41. VPRIV: alfavelaglicerase. Cambridge (MA-EUA): Shire Human Genetics Therapies Inc. [bula de medicamento].